

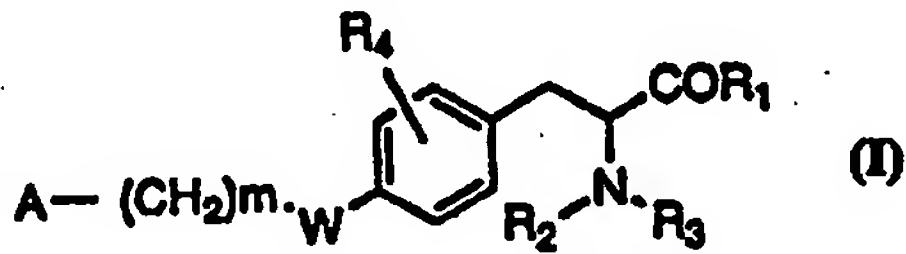
PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

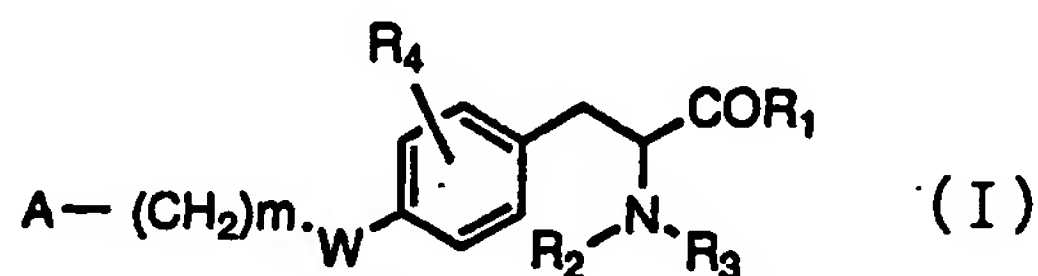


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b>  C07D 213/55, 263/32, 263/56, 277/22, 277/82, 413/12, 417/12, A61K 31/42, 31/425, 31/44	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b>  WO96/38415  <b>(43) 国際公開日</b>  1996年12月5日 (05.12.96)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP96/01380 <b>(22) 国際出願日</b> 1996年5月24日 (24.05.96)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平7/133460 1995年5月31日 (31.05.95) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 住友金属工業株式会社 (SUMITOMO METAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 武野秀一 (TAKENO, Hidekazu) [JP/JP] 池本知之 (IKEMOTO, Tomoyuki) [JP/JP] 斉藤 勲 (SAITOH, Isao) [JP/JP] 渡辺一弘 (WATANABE, Kazuhiro) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号 住友金属工業株式会社内 Osaka, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)		<b>(81) 指定国</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特 許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title : NOVEL 2-AMINO-3-PHENYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES</b>  <b>(54) 発明の名称 新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体</b>  <div style="text-align: center;"> <math display="block">\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{W}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}_4)(\text{W})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{N}(\text{R}_3)-\text{COR}_1 \quad (\text{I})</math></div> <b>(57) Abstract</b>  Novel 2-amino-3-phenylpropionic acid derivatives represented by general formula (I) or salts thereof having a high safety and being useful as an excellent hypoglycemic agent and an excellent agent for lowering blood lipid level; medicinal compositions containing the same; and processes for producing the same, wherein A represents a nitrogenous heterocycle; W represents oxygen or carbonyl; R <sub>1</sub> represents hydroxy, an ester residue or a substituted imide group; and R <sub>2</sub> and R <sub>3</sub> represent each hydrogen, alkyl, aralkyl, alkanoyl, benzoyl, etc.		

(57) 要約

本発明は、安全性が高く、優れた血糖低下作用剤ならびに血中脂質低下作用剤として有用な、式 (I)



で示される新規な 2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの塩、それらを含む医薬組成物、並びにそれらの製法（但し、式中、A は含 N ヘテロ環式基、W は酸素またはカルボニル基、R<sub>1</sub> は、水酸基またはエステル残基もしくは各種置換イミド基、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> は水素、アルキル、アラルキル、アルカノイル、ベンゾイル、その他の基である）を開示するものである。

情報としての用途のみ

PCT に基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁に PCT 加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド		ヴァリア共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュー・ジーランド	VN	ヴェトナム

## 明 細 書

## 新規 2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体

産業上の利用分野

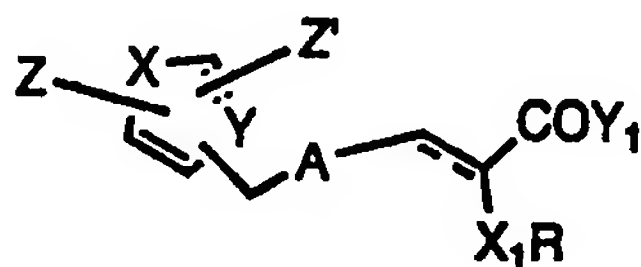
本発明は新規 2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体に関するものであり、詳しくは血糖低下作用および血中脂質低下作用を有し、糖尿病および高脂血症等の治療薬として有用な新規 2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体に関する。

従来技術

インスリン非依存型糖尿病（ⅠⅠ型糖尿病）の治療には、一般に食事療法、運動療法に加えてインスリンや経口血糖降下剤（スルホニルウレア剤、ビグアニド剤）が投与される。しかし、スルホニルウレア剤の投与は、その強力な血糖低下作用から重篤な低血糖を引き起こすことが知られている。また、スルホニルウレア剤は、長期にわたって使用した場合、その効果が次第に弱くなる二次無効という現象が見られることがある。さらにビグアニド剤は、乳酸アシドーシスを引き起こすことがあり、その投与にあたっては十分な注意が必要とされている。

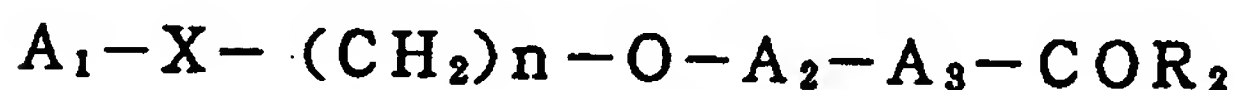
近年、インスリン非依存型糖尿病の原因の一つである末梢組織におけるインスリンの抵抗性、を改善することにより血糖を低下させる、新しい糖尿病治療薬が注目されている。このようなタイプの糖尿病治療薬の例として、特開昭 61-85372 号公報には [5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオン] 等が、また特開昭 60-51189 号公報には [(±)-5-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシベンジル)-2, 4-チアゾリジンジオン] 等のチアゾリジンジオン誘導体が血糖降下作用を有する事が記載されている。

一方、チアゾリジンジオンまたはその類縁官能基を持たない有効化合物の例として、WO 91/19702には、次式



(式中、Aはベンゼン環を含む2環式縮合環であり、X1はO, S, SO またはSO<sub>2</sub>を表す) で表される血糖降下作用を示す化合物が開示されている。

また、WO 93/21166には、式



(式中、A<sub>1</sub>は芳香性ヘテロ環、A<sub>2</sub>は置換基を有するベンゼン環であり、A<sub>3</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CHR<sub>1</sub>-で、R<sub>1</sub>はハロゲン原子あるいはpが0乃至2の式S(O)<sub>p</sub>A<sub>4</sub>で示される基である) で表される血糖降下作用を有する化合物が開示されている。

さらに、WO 94/01420には、式



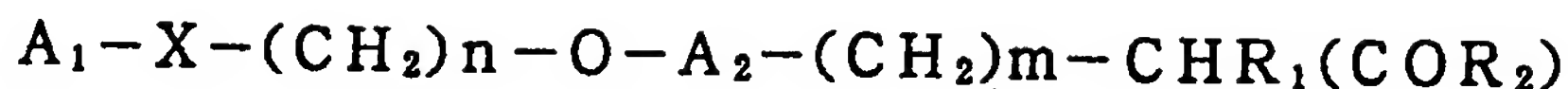
(式中、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>は上記と同じであり、A<sub>3</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH(OR<sub>1</sub>)-である) で表される血糖降下作用を有する化合物が開示されている。

また、WO 94/13650には、式



(式中、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>は上記と同じであり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は独立して水素を表すかまたはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が単結合を表す。R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>は独立してニトリル基あるいは-COR<sub>5</sub>を表す) で表される血糖降下作用を有する化合物が開示されている。

さらに、WO 94/29302には、式



(式中、 $A_1$ 、 $A_2$ は上記と同じであり、 $R_1$ はNで結合した置換あるいは無置換の芳香族ヘテロ5員環を表す、但しこの環は適宜1～3の窒素原子を含む)で表される血糖降下作用を有する化合物が開示されている。

これらの既知化合物は、特に末端カルボニルの $\alpha$ 位炭素に結合している置換基のバリエーションを検討されたものであるが、満足し得る結果を得るに至っていない。

さらには、WO 94/29285には、式



(式中、 $A_1$ 、 $A_2$ は上記と同じであり、 $R_1$ は水素またはアルキル基を表し、 $R_2$ がアリール基である)で表される化合物が血糖降下作用を有するとして開示されている。

しかし、これらの糖尿病治療薬は、肝心の作用が弱い、副作用があるなどの理由で、医薬としての実用化には未だ満足出来るものではなく、これらの難点のない、有効化合物の開発が望まれている。

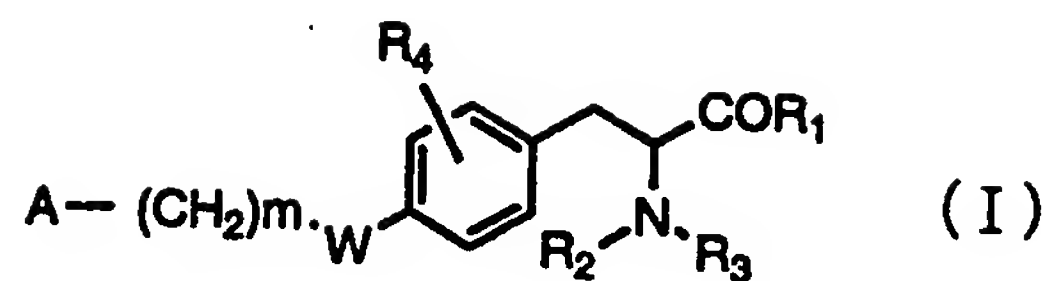
#### 発明が解決しようとする課題

本発明者等は、糖尿病ならびに高脂血症の治療薬として有用な新規な化合物を提供すべく鋭意検討した結果、血糖低下作用ならびに血中脂質低下作用が強力で、なおかつ生体への安全性が極めて高い、新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

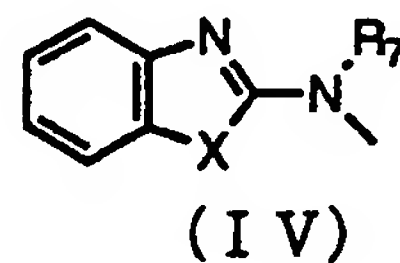
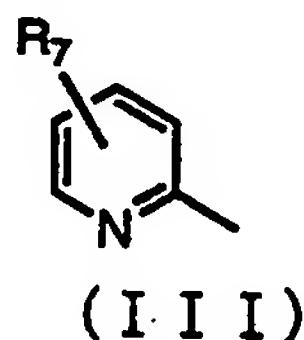
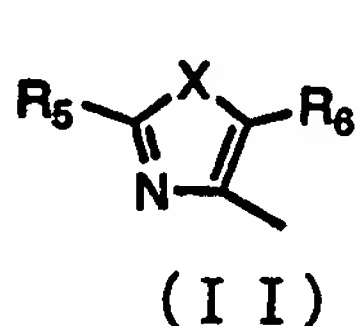
#### 課題を解決するための手段

本発明の化合物は、下記一般式(I)で示される新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体およびそれらの医薬的に許容し得る塩である。

一般式(I)



[式中、 $R_1$ は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基またはフェニル低級アルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、またはアミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を表す。 $R_2$ 、 $R_3$ は互いに独立して水素、低級アルキル基、アリアル低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基またはハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基を表すかまたは、 $R_2$ と $R_3$ とで一つのフタルイミド基、スクシニルイミド基を表す。 $R_4$ は表記ベンゼン環の2位または3位に置換した水素、ニトロ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子または水酸基を表す。 $W$ は酸素原子またはカルボニル基を表し、 $m$ は0、1または2を表し、 $A$ は、式(II)、(III)または(IV)



で示されるヘテロ環含有基である。ここで $X$ は酸素、窒素または硫黄原子を表し、 $R_5$ 、 $R_6$ は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チ



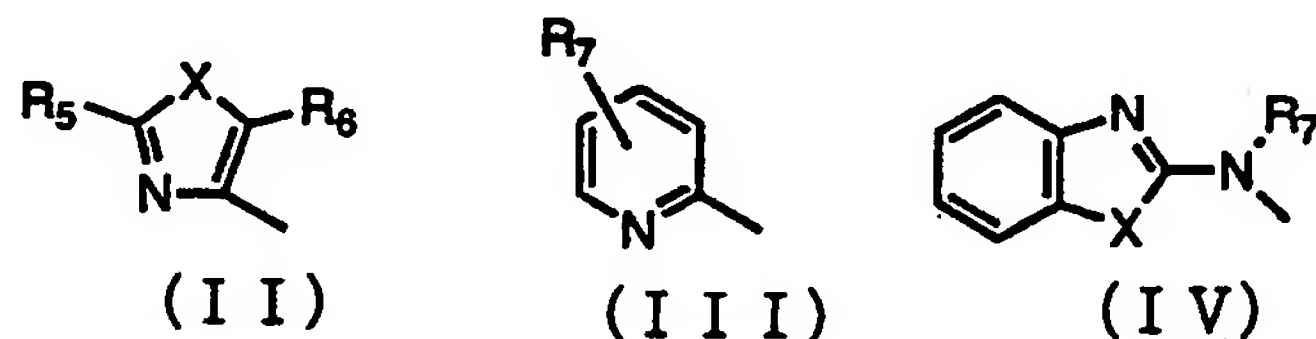
エニル基またはフリル基を表し、 $R_7$ は水素または低級アルキル基を表す。]

本明細書において、低級アルコキシ基とは、炭素数8以下の直鎖状または分枝したアルコキシ基を意味し、フェニル低級アルコキシ基、あるいは低級アルコキシカルボニル基とは、低級アルコキシ部分が上記と同一の意味を有するフェニルアルコキシ基、あるいはアルコキシカルボニル基を意味し、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基、または低級アルカンスルホニルアミノ基とは、炭化水素部分が炭素数8以下の直鎖状または分枝したアルカンであり、それらは3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよいことを意味し、例えばメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、メタンスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ基などを意味する。

また、アミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基とは、各種アミノ酸、殊に生体を構成するアミノ酸またはそれらの低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を意味する。低級アルキル基またはアリール低級アルキル基とは、低級アルキル部分が炭素数8以下の直鎖状または分枝したアルキル基を意味し、アリール基とは、フェニル基または他のベンゼン環を有する縮合芳香環を意味し、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基とは、例えばチエニル基、フリル基、キノリルメチル基などを意味する。また、低級アルカノイル基または3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基とは、低級アルカノイル部分が炭素数8以下のアルカノイル基であることを意味する。

好ましい本発明の化合物群は、上記一般式(I)において、 $R_1$ は水酸基、炭素数1~3のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシ基、ア

ミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、各炭素数1～4のジアルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、炭素数1～2のアルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、アミノ酸またはアミノ酸の炭素数1～3のアルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基であり、 $R_2$ 、 $R_3$ は互いに独立して水素、炭素数1～8のアルキル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、チエニルメチル基、チエニルエチル基、フリルメチル基、フリルエチル基、キノニルメチル基、炭素数1～6のアルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基、ハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基であるかまたは、 $R_2$ と $R_3$ が一つのフタルイミド基またはスクシニルイミド基を形成しており、 $R_4$ は表記ベンゼン環の2位または3位に置換した水素、ニトロ基、炭素数8以下のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基であり、 $W$ および $m$ は前記と同一の意味を有し、 $A$ は、式(II)、(III)または(IV)



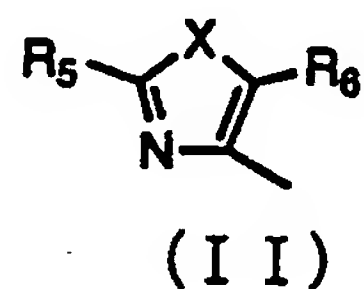
で表されるヘテロ環含有基であり、ここで $X$ は上記と同一の意味を有し、 $R_5$ 、 $R_6$ は各々独立して水素、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基であり、 $R_7$ は水素、炭素数1～4のアルキル基である2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩である。

これらの化合物の中でも好ましいのは、前記一般式(I)において、 $m$



が2であり、wが酸素である2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩である。

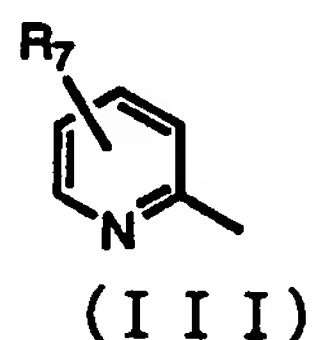
また、さらに好ましいのは、前記一般式(I)において、Aが式(II)



[式中、Xは上記と同一の意味を有し、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表す。]

で示される基である2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩である。そのうち、特に好ましい群は、Xが酸素原子、R<sub>5</sub>がフェニル基、R<sub>6</sub>がメチル基である化合物群であり、さらに、最も好ましいのは、R<sub>1</sub>が水酸基またはエトキシ基で代表される低級アルキル基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>が各々独立して水素、アルキル部分の炭素数5以下の低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基であり、R<sub>4</sub>が水素である化合物群である。

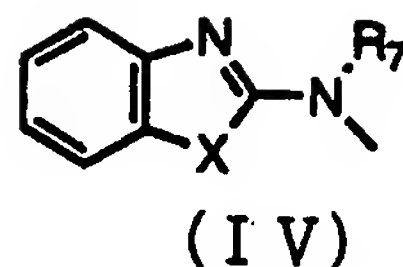
また、その他の好ましい群は、前記一般式(I)において、Aが式(III)



[式中、R<sub>7</sub>は水素、低級アルキル基、殊に、炭素数1~4のアルキル基を表す。]

で示される基である、2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩である。

さらに、他の好ましい群は、前記一般式(I)において、Aが式(IV)



[式中、Xは上記と同一の意味を有し、R<sub>7</sub>は水素、低級アルキル基、殊に、炭素数1～4のアルキル基を表す。]

で示される基である、2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩である。

ここで、炭素数1～3のアルコキシ基とは、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、ノルマルプロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基などであり、好ましくはエトキシ基である。炭素数1～4のアルキルアミノ基または各炭素数1～4のジアルキルアミノ基とは、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、ノルマルプロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ノルマルブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基などであり、あるいは、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジノルマルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジノルマルブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ-sec-ブチルアミノ基、ジ-tert-ブチルアミノ基、好ましくはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などである。

アミノ酸またはアミノ酸の炭素数1～3のアルキルエステルのアミノ基から水素原子1個を除いた残基とは、具体的にはグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、プロリン、グルタミン酸、ヒスチジン、リジン、オルニチン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシンなどを示し、好ましくはグリシン、アラニンなどであるか、またはそれらの炭素数1～3のアルキルエステルであり、好ましくはメチルエステル、エチルエステルである。炭素数1～8のアルキル

基とは、具体的にはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、ノルマルブチル基、ノルマルペンチル基、ノルマルヘキシル基、ノルマルヘプチル基、ノルマルオクチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、イソペンチル基などを示し、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、ノルマルブチル基、ノルマルペンチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基である。

アリール低級アルキル基とは、具体的にはベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、また、窒素、硫黄または酸素から選ばれる1または2個の原子を炭素とともに環構成要素として含むヘテロ環式基とは、具体的にはチエニルメチル基、チエニルエチル基、フリルメチル基、フリルエチル基、キノニルメチル基等を示し、好ましくはベンジル基である。炭素数1～6のアルカノイル基とは、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、イソプロパノイル基、イソブタノイル基などであり、好ましくはホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基である。ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素であり、好ましくはフッ素、塩素である。ハロゲン化低級アルカノイル基としては、例えば、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基などが好適である。炭素数1～4のアルコキシカルボニル基とは、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、ノルマルブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などであり、好ましくはtert-ブトキシカルボニル基である。

本発明の化合物群中、特に優れた代表化合物を例示すれば、下記のとおりである：

2-アミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸； 2-メチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸； 2-エチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル} プロピオン酸； 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] -2-n-プロピルアミノプロピオン酸； 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] -2-イソプロピルアミノプロピオン酸； 2-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル} プロピオン酸； 2-イソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル} プロピオン酸； 2-sec-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル} プロピオン酸； 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] -2-n-ペンチルアミノプロピオン酸； 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] -2-イソペンチルアミノプロピオン酸； 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] -2-ネオペンチルアミノプロピオン酸； 2-n-ヘキシルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル} プロピオン酸； 2-n-ヘプチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル} プロピオン酸； 2-n-オクチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル} プロピオン酸；

2-ベンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸; 2-ジメチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸; 2-ジエチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸; 2-ジ-n-プロピルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸; 2-ジイソプロピルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸; 2-ジ-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸; 2-ジイソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸; 2-ジ-sec-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸; 2-ジ-n-ペンチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] -プロピオン酸; 2-ジ-n-ヘキシルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸; 2-ジ-n-ヘプチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸; 2-ジ-n-オクチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸; 2-ジベンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸; 2-アミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸エチルエステル; 2-メチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル

ル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-エチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} -2-n-プロピルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} -2-イソプロピルアミノプロピオン酸エチルエステル; 2-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-イソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-sec-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} -2-n-ペンチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} -2-イソペンチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} -2-ネオペンチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 2-n-ヘキシルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-n-ヘプチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-n-オクチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-ベンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-



ジメチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-ジエチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-n-プロピルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-ジイソプロピルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-n-ブチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-ジイソブチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-sec-ブチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-n-ペンチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-n-ヘキシルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-n-ヘプチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-n-オクチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-ジベンジルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 3-[4-[2-(2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-2-メチルアミノプロピオン酸; 3-[4-[2-(2-ベンゾオキサ

ゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-エチルアミノプロピオン酸; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-n-プロピルアミノプロピオン酸; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-イソプロピルアミノプロピオン酸; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-n-ブチルアミノプロピオン酸; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-イソブチルアミノプロピオン酸; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-sec-ブチルアミノプロピオン酸; 2-ベンジルアミノ-3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} プロピオン酸; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-ジメチルアミノプロピオン酸; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-ジエチルアミノプロピオン酸; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-メチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-エチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-n-プロピルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-イソプロピルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-n-ブチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2-イソブチ

ルアミノプロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-sec-ブチルアミノプロピオン酸エチルエステル；2-ベンジルアミノ-3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-ジメチルアミノプロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-ジエチルアミノプロピオン酸エチルエステル；2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- {4- [2- (5-エチル-2-ピリジル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (5-エチル-2-ピリジル) エトキシ] フェニル} -2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオン酸エチルエステル；2-アセチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオン酸エチルエステル；2-ベンゾイルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；2- (2-クロルアセチルアミノ) -3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；2- (4-クロロベンゾイル) アミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；3-

{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ]  
 フェニル} -2-(4-ニトロベンゾイル) アミノプロピオン酸エチルエ  
 ステル; 2-(4-フルオロベンゾイル) アミノ-3-{4-[2-(5-  
 -メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロ  
 ピオン酸エチルエステル; 2-ホルミルアミノ-3-{4-[2-(5-  
 -メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピ  
 オン酸エチルエステル; 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-  
 4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -2-プロピオニルアミノプロ  
 ピオン酸エチルエステル; 2-ブタノイルアミノ-3-{4-[2-(5-  
 -メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロ  
 ピオン酸エチルエステル; 2-メタンスルホニルアミノ-3-{4-[2-  
 -(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル}  
 プロピオン酸エチルエステル; 2-トリフルオロメタンスルホニルアミ  
 ノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エ  
 トキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-(1, 3-ジオキ  
 ソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドリル) -3-{4-[2-(5-  
 -メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピ  
 オン酸エチルエステル; 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-{4-  
 -[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェ  
 ニル} プロピオン酸 2, 5-ジオキソ-1-ピロリジニルエステル; 2-  
 ートリフルオロアセチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェ  
 ニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオンアミド; 2,  
 2- 2-トリフルオロ-N-[2-{4-[2-(5-メチル-2-フェ  
 ニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -1-(ピロリジン-1  
 -カルボニル) -エチル] アセタミド; N-エチル-3-{4-[2-(5

ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル) エトキシ] フェニル}ー2ー(2, 2, 2ートリフルオロアセチルアミノ) プロピオンアミド; N, Nージエチルー3ー{4ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル) エトキシ] フェニル}ー2ー(2, 2, 2ートリフルオロアセチルアミノ) プロピオンアミド; 2, 2, 2ートリフルオローNー[2ー{4ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル) エトキシ] フェニル}ー1ー(モルホリンー4ーカルボニル) エチル] アセタミド; [3ー{4ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル) エトキシ] フェニル}ー2ー(2, 2, 2ートリフルオロアセチルアミノ) プロピオニルアミノ] 酢酸エチルエステル、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

医薬的に許容し得る塩とは、上記一般式(I)で示される2ーアミノー3ーフェニルプロピオン酸誘導体と無毒性の塩を形成するものであればいかなるものであってもよい。例えば2ーアミノー3ーフェニルプロピオン酸誘導体の酸性官能基と塩を形成する例として、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン塩、ピコリン塩等の有機塩基塩、リジン塩、アルギニン塩等のアミノ酸塩がある。一方、2ーアミノー3ーフェニルプロピオン酸誘導体の塩基性官能基と塩を形成する例として塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩、酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩がある。しかし、上記のいずれの塩についてもこれらに限定されない。

一般式(I)で示される本発明の化合物は、強い血糖低下作用ならびに血中脂質低下作用を持ち、糖尿病および高脂血症の予防および治療薬とし

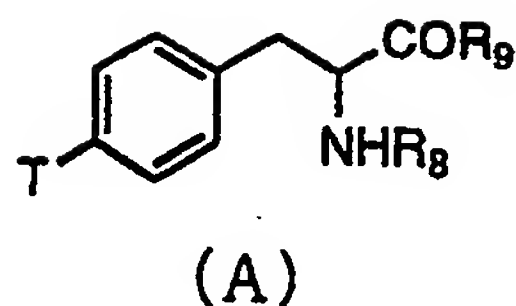
て有用であるばかりでなく、動脈硬化の予防薬としての用途も期待できる。本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容し得る塩類を有効成分として含有する医薬製剤は、常法により調製できる。例えば、通常それ自体が公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール、またはベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、でんぷん等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等を用いて適宜の錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、座剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態の経口または非経口投与用製剤とする事が出来る。投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物ならびに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当たり、本発明の化合物(I)を0.1~1000mg特に1~100mgを投与するのが好ましい。

一般式(I)で示される本発明の化合物は、1個または2個以上の不斉炭素を有しており、1個の場合は、純粋な光学活性体、その任意の割合の混合物、あるいはラセミ体が存在し、また2個以上の場合は、光学的に純粋なジアステレオマー、そのラセミ体、あるいはそれらの組み合わせ、および比率が任意の混合物が存在するが、そのいずれも本発明の範囲に属するものである。

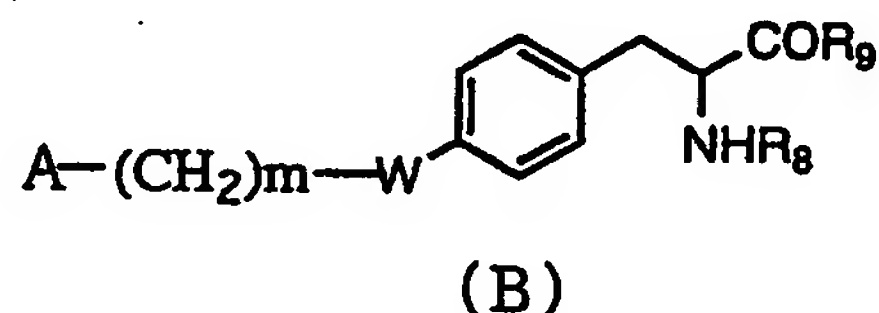
本発明の化合物は、例えば、下記各ルートの方法によって製造することが出来る。しかし、本発明化合物の製造方法は、これらに限定されるものでないことはもちろんである。



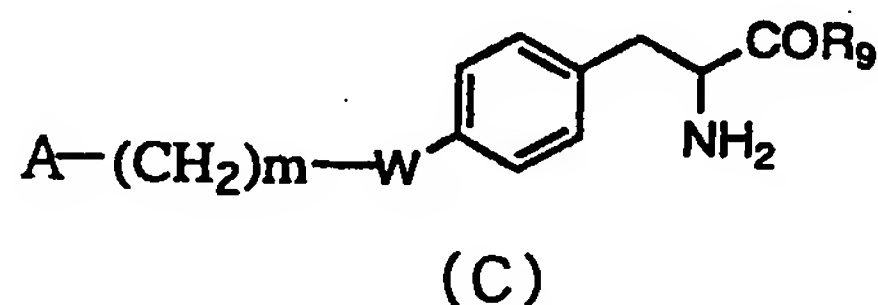
## (ルート1) 一般式 (A)



で表される2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体を、式A-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Rで示されるA-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>基導入アルキル化試薬、または式A-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COQで示されるA-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO基導入アルカノイル化試薬と反応させて、一般式 (B)

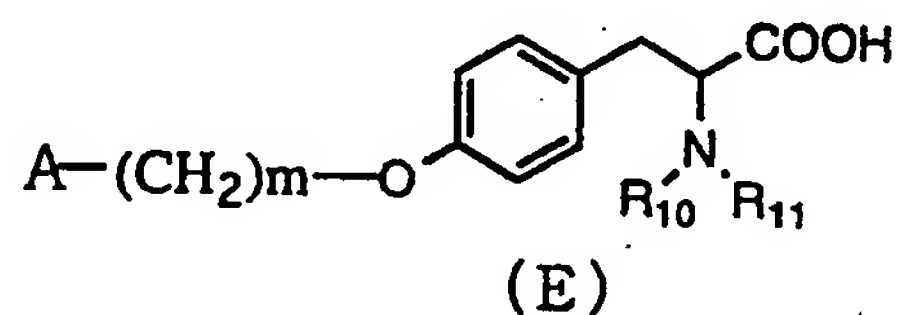


で表される3-(4-アルコキシフェニル)プロピオン酸誘導体とし、この化合物 (B) を対応する脱保護反応によりアミノ基の保護基R<sub>8</sub>を脱離して、一般式 (C)



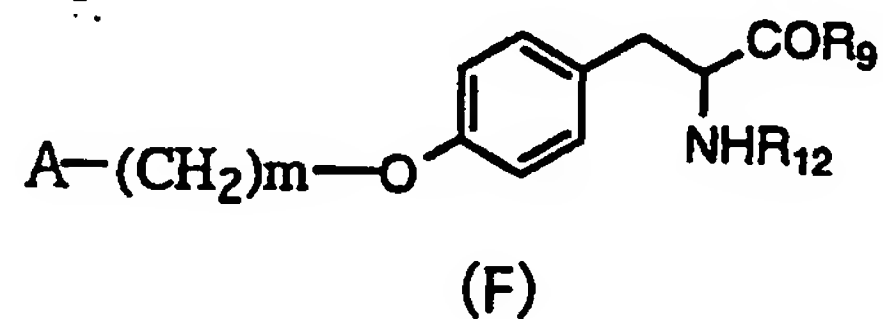
で表される化合物とするか、

(ルート2) 上記ルート1で得られる化合物 (C) においてWが酸素原子である場合は、この化合物 (C) をさらに直接加水分解するか、またはいったん基R<sub>10</sub>および/または基R<sub>11</sub>の反応性誘導体と反応させてアミノ基にR<sub>10</sub>および/またはR<sub>11</sub>を導入した後、加水分解して、一般式 (E)

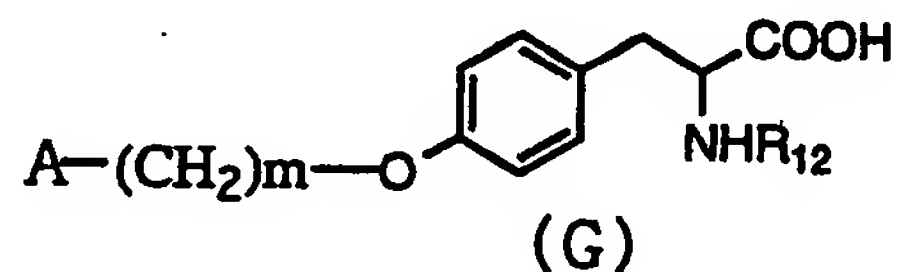


で表される遊離のカルボン酸化合物とするか、

(ルート3) 上記ルート1で得られる化合物(C)においてWが酸素原子である場合は、この化合物(C)をさらに基 $R_{12}$ に対応する酸の反応性誘導体と反応させてアミノ基に $R_{12}$ を導入して、一般式(F)

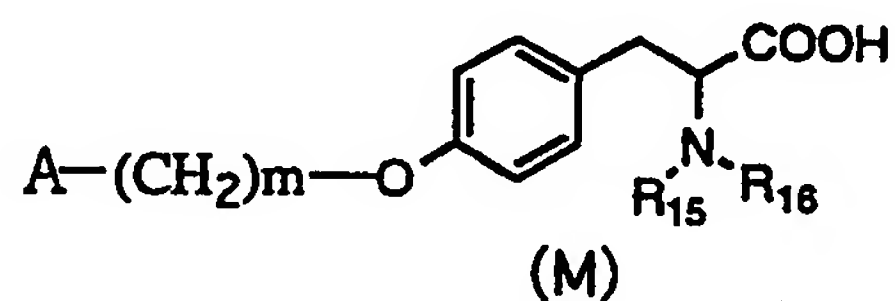


で表されるN-置換化合物とし、要すればさらにこの化合物を加水分解して、一般式(G)



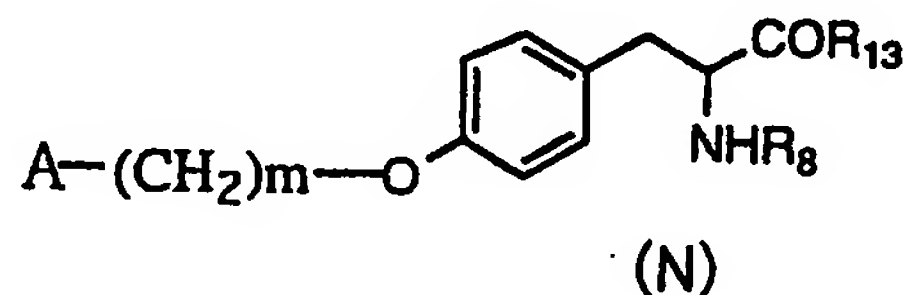
で表される遊離のカルボン酸化合物とするか、

(ルート4) 上記ルート1で得られる化合物(C)においてWが酸素原子である場合は、この化合物(C)をさらにフタル酸またはコハク酸の反応性誘導体と反応させて、一般式(M)

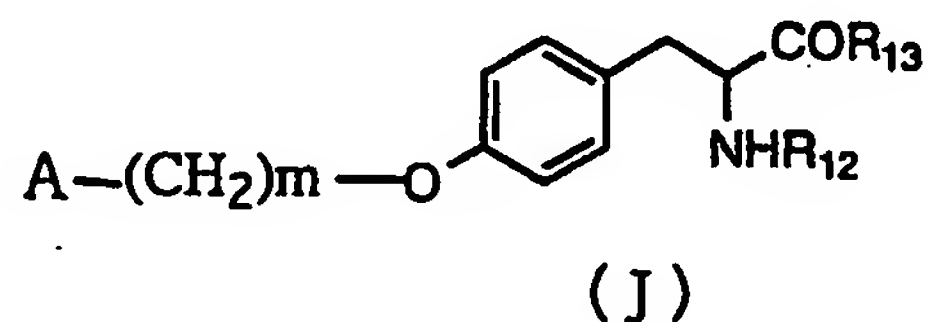


で示されるN-ジ置換化合物とするか、

(ルート5) 上記ルート1の中間化合物(B)においてWが酸素原子である場合は、この化合物(B)を加水分解して対応する遊離カルボン酸とし、これを基 $R_{13}$ を含むアミン成分と反応させて、一般式(N)

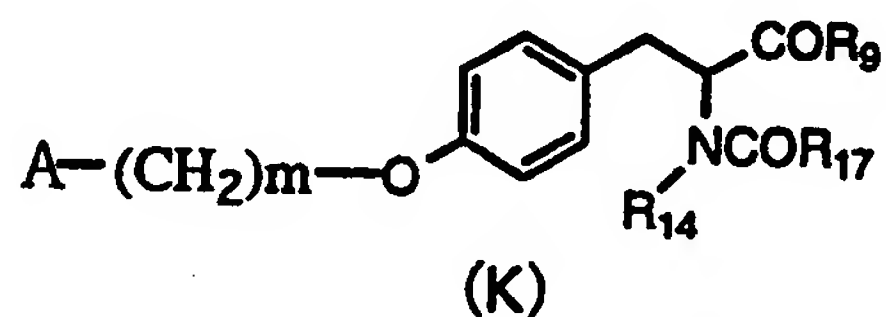


で表されるアミド化合物とし、これに対応する脱保護反応によりアミノ基の保護基  $\text{R}_8$  を脱離した後、基  $\text{R}_{12}$  に対応する酸の反応性誘導体と反応させてアミノ基に  $\text{R}_{12}$  を導入して、一般式 (J)

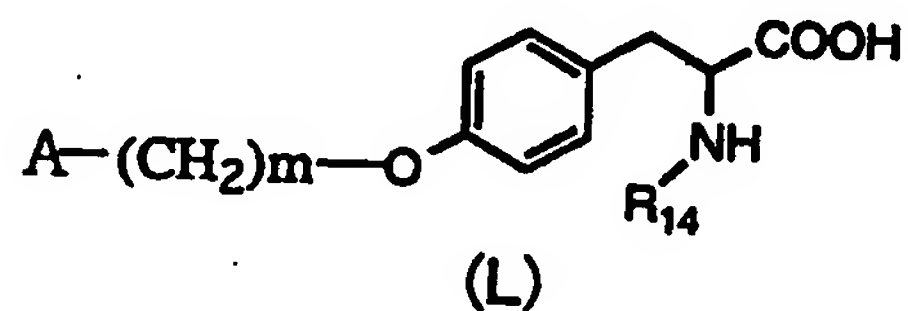


で表される N-置換アミド化合物とするか、

(ルート 6) 上記ルート 3 の中間で得られる化合物 (F) において、N-置換基  $\text{R}_{12}$  がハロゲン化低級アルカノイル基、例えば、トリフルオロアセチルである場合、低級アルキル化剤、例えば低級アルキルハライドと反応させて、一般式 (K)



で表される N-置換化合物とし、次いで加水分解して、一般式 (L)

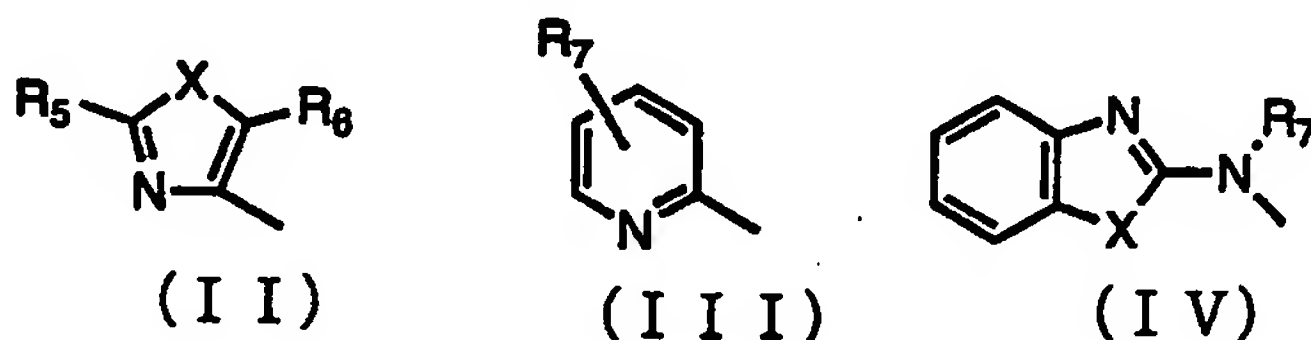


で表される 2-低級アルキルアミノプロピオン酸誘導体とするか、さらに必要に応じて上記各ルートの生成化合物を常法によりそれらの医薬的に許容し得る塩に変える方法。

[式中、 $\text{R}_1$  は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基またはフェニル低級アルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロ

リジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、またはアミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を表す。 $R_2$ 、 $R_3$ は互いに独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基またはハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基を表すかまたは、 $R_2$ と $R_3$ とで一つのパタリイミド基、スクシニルイミド基を表す。 $R_4$ は表記ベンゼン環の2位または3位に置換した水素、ニトロ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基を表す。 $T$ は水素原子または水酸基、 $W$ は酸素原子またはカルボニル基を表し、 $m$ は0、1または2を表し、

$A$ は、式 (II)、(III) または (IV)



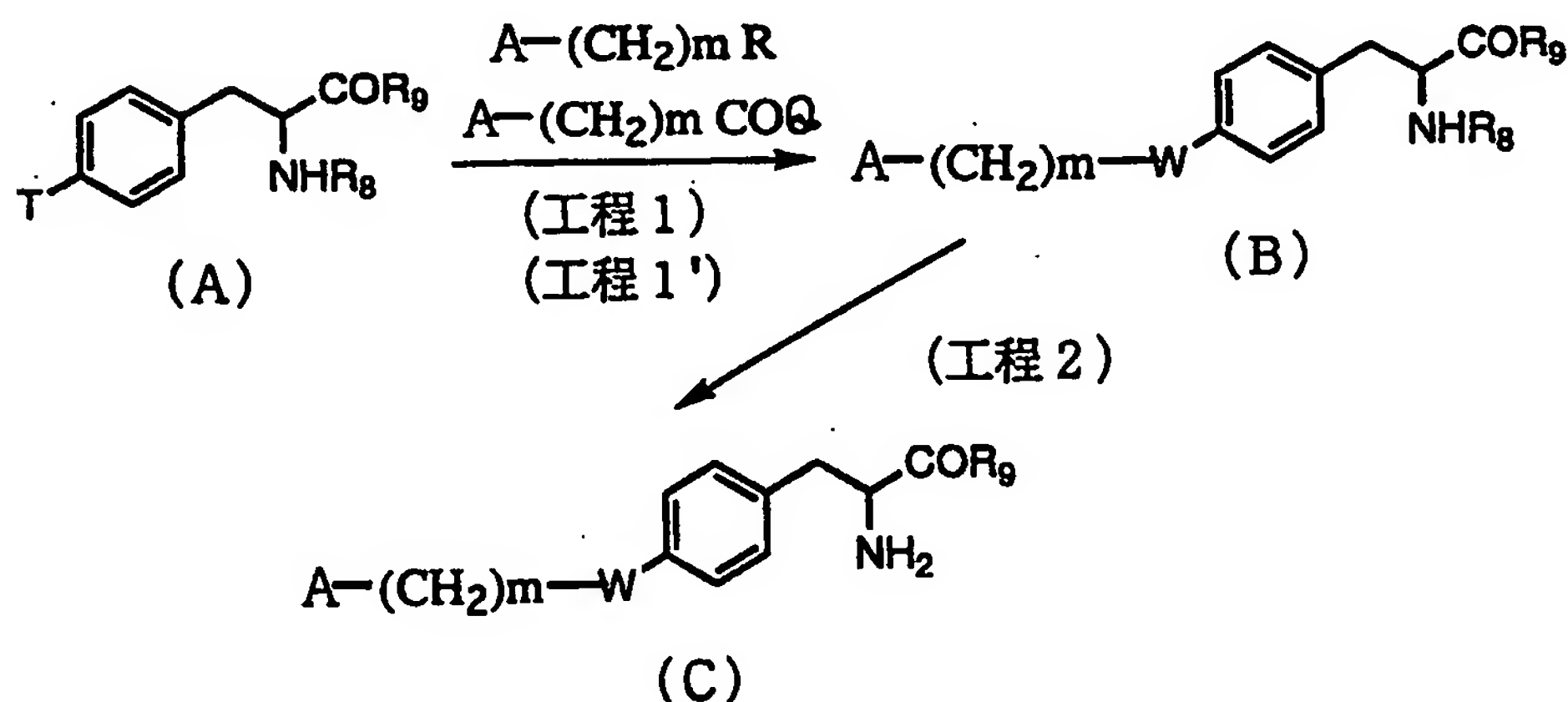
で示されるヘテロ環含有基である。ここで $X$ は酸素、窒素または硫黄原子を表し、 $R_5$ 、 $R_6$ は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表し、 $R_7$ は水素または低級アルキル基を表す。 $R_8$ は、アミノ基の保護基、 $R_9$ は低級アルコキシ基、 $T$ は水素原子または水酸基、 $Q$ はカルボキシ基における反応性基であることを表し、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ は双方共またはいずれか一方が低級アルキル基、アリール低級アルキル

基、または窒素、酸素および硫黄から選ばれる 1 または 2 個の原子を炭素とともに環構成要素として含む芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基を表し、他方が水素であり、 $R_{12}$ は低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基、ハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、ハロゲン化低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3 個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基、 $R_{13}$ はアミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、アミノ酸またはアミノ酸エステルのアミノ基から水素原子 1 個を除いた残基、 $R_{15}$ 、 $R_{16}$ はフタルイミド基またはスクシニルイミド基を表し、 $R_{17}$ は 3 個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を表し、 $R$ は水酸基または求核反応時の脱離基を表す。]

さらに上記各ルートを詳述すれば、下記のとおりである。

#### 製造ルート 1

一般式 (I) に含まれる化合物 (B)、(C) の製造 (W が酸素原子である場合)



(工程 1) 化合物 (B) (式中、 $R_8$ は t-ブチルオキシカルボニル基

等で表される一般的なアミノ保護基を表し、 $R_9$ は例えば炭素数1～3のアルコキシ基を表す。)は、容易に入手出来る一般式(A)においてTが水酸基であるチロシン誘導体(A)と $A-(CH_2)_mR$ で示される $A-(CH_2)_m$ 導入アルキル化試薬(式中、Rは水酸基であるか、ハロゲン原子、p-トルエンスルオニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等の求核反応の際の良い脱離基となる官能基を表す)とを、Rが水酸基の場合には、光延反応の条件(オーガニック・リアクションズ、Organic Reactions、42巻、335頁)で、例えば、原料化合物の塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、エーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサン等の溶液に各々1～3当量のトリフェニルホスフィン、アゾビスカルボン酸ジアルキル(ジメチル、ジエチル、ジイソプロピル)あるいはアゾビスカルボン酸アミドおよびアルキル化試薬を $-50^{\circ}\text{C}$ ～室温で加え、そのままの温度から溶媒の沸点相当温度において反応させる。またRが脱離性官能基の場合には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に水、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン等を溶媒として $-30^{\circ}\text{C}$ ～各溶媒の沸点相当温度で反応させて得ることが出来る。

一般式(I)に含まれる化合物(B)、(C)の製造(Wがカルボニル基である場合)

(工程1')容易に入手できる一般式(A)においてTが水素原子であるフェニルアラニン誘導体を、式 $A-(CH_2)_mCOQ$ で示されるカルボン酸の反応性誘導体、例えば、酸ハライドと一般にフリーデルクラフト反応で使用される条件で反応させて、一般式(B)で表される3-(4-アルカノイルフェニル)プロピオン酸誘導体とする。反応条件としては、例えば、反応溶媒として、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、二硫

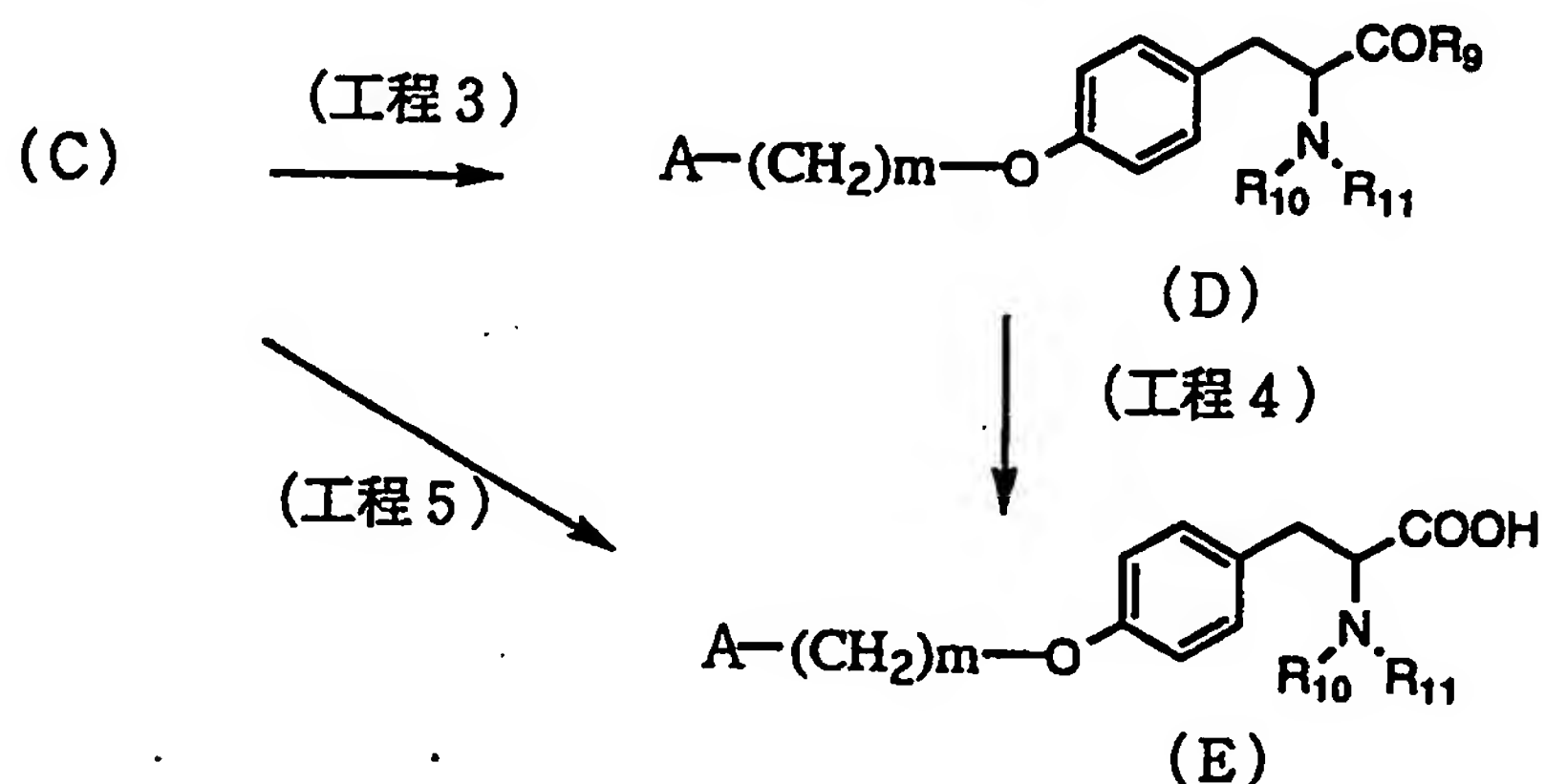


化炭素、四塩化炭素、ニトロベンゼン等を用い、塩化アルミニウム、塩化第一鉄、塩化第二鉄、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、四塩化スズ、塩化亜鉛等のルイス酸またはフッ化水素硫酸、ポリリン酸等の酸の存在下に $-40^{\circ}\text{C}$ から各溶媒の沸点相当温度において反応させて得ることができる。

(工程2) 化合物(C) またはその塩は、化合物(B)において、N保護基 $\text{R}_9$ が $\alpha$ -ブチルオキシカルボニルの場合は、適当な条件で酸処理、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル等を溶媒とするか、あるいは無溶媒で、塩化水素ガスを導入するか、塩化水素の適当な溶液(例えばジオキサン溶液、酢酸エチル溶液等)、あるいはトリフルオロ酢酸等の酸と反応させることにより脱離させて、得ることができる。

#### 製造ルート2 (W=酸素原子)

一般式(I)に含まれる化合物(D)、(E)の製造



(工程3) 化合物(C) またはその塩をジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、エトキシエタノール等に加え、 $\text{R}_{10}$ または $\text{R}_{11}$ のハライド(例えばヨウ化物、臭化物、塩化物)を1~20当量加え、トリエチルアミン、ピリジン、

N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基の1~20当量存在下に、室温乃至加温条件下に反応させて得ることが出来る。

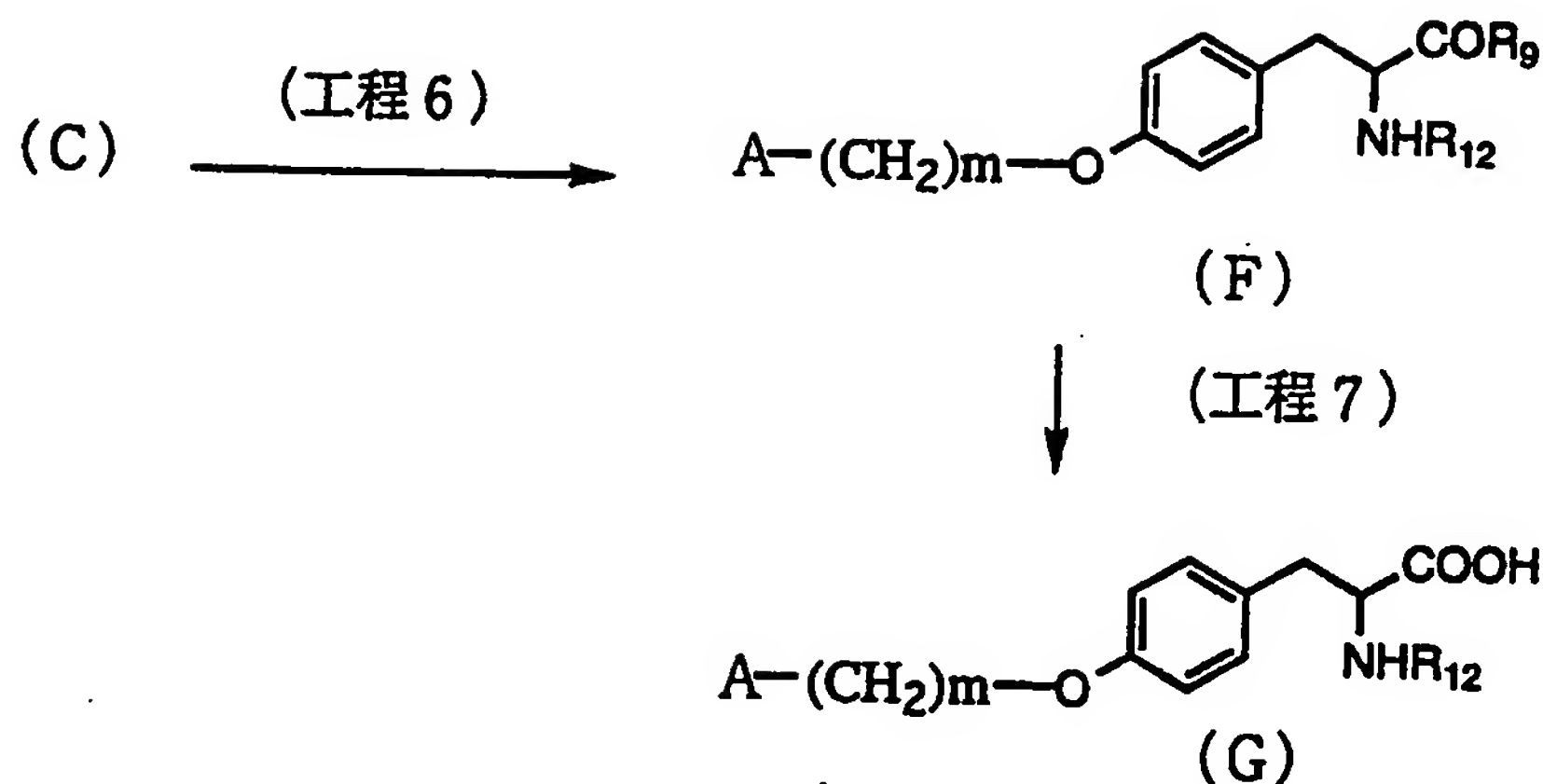
あるいは、化合物(C)またはその塩をジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、ジオキサン、アセトニトリル、エトキシエタノール等に加えこれに、 $R_{10}$ または $R_{11}$ に対応するアルデヒドを1~20当量添加し、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を触媒として、1~50気圧の水素気流下に接触還元をすることによっても化合物(D)を得ることが出来る。さらには、上記接触還元代わりに水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、ジボラン等の還元剤を用いる方法によっても化合物(D)を得ることが出来る。

(工程4) 化合物(E)は化合物(D)をメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、酢酸、トリフルオロ酢酸、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、水等、あるいはこれらの混合液を溶媒として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の塩基、あるいは塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸類を加え、室温乃至加温下に反応させて得ることが出来る。

(工程5) 化合物(E) ( $R_{10}$ 、 $R_{11}$ がともに水素を表す場合)は化合物(C)から上記工程4と同様の手順で得ることが出来る。

製造ルート3 (W=酸素原子)

一般式(I)に含まれる化合物(F)、(G)の製造

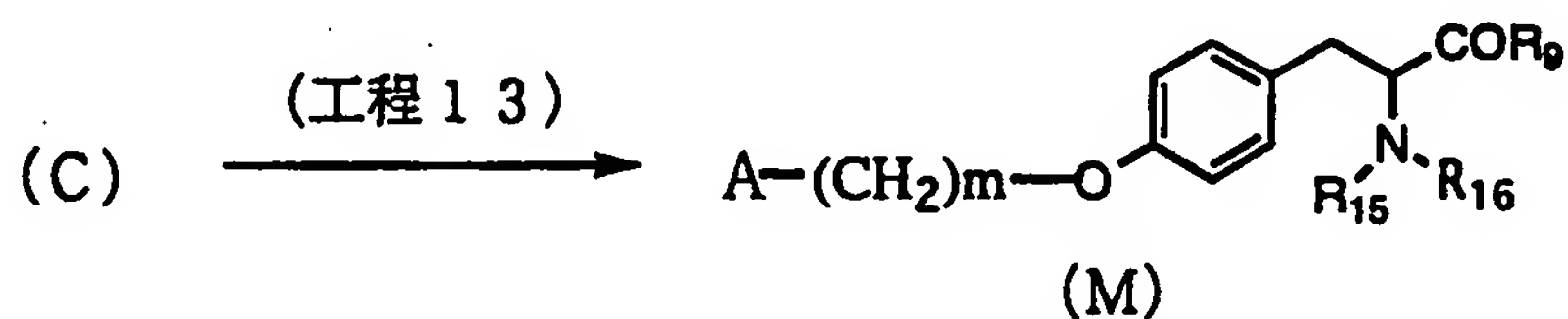


(工程 6) 化合物 (F) は、化合物 (C) またはその塩をクロロホルム、塩化メチレンジ、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、アセトン、ピリジン、水およびこれらの混合液に加え、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下に  $R_{12}$  を導入するための活性体、例えば  $R_{12}$  に対応する酸の塩化物、無水物、あるいはジシクロヘキシルカルボジイミドと N-ヒドロキシコハク酸イミドから得られる活性エステル体等を反応液に加え、 $-30^{\circ}\text{C}$  ~ 加温条件下に製造することが出来る。

(工程 7) 化合物 (G) は上記工程 4 と同様の手順で化合物 (F) から得ることが出来る。

#### 製造ルート 4 (W=酸素原子)

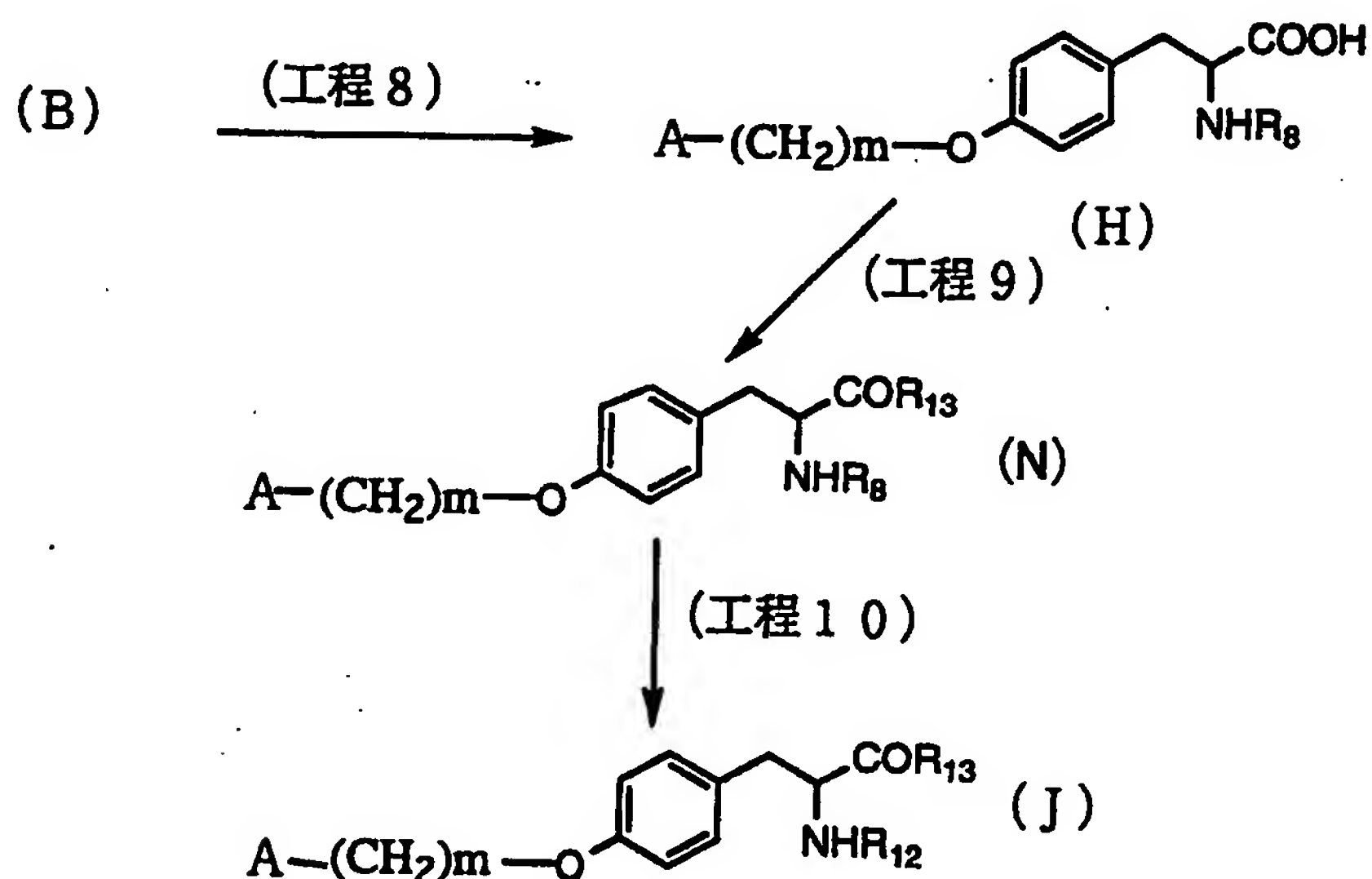
一般式 (I) に含まれる化合物 (M) の製造



(工程13) 化合物(M)は化合物(C)をメタノール、メタノール、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン等に溶解し、無水フタル酸あるいは無水コハク酸を加え室温乃至加温下に反応して得ることが出来る。あるいは、上記反応で無水物に代えてN-アルコキシカルボニルフタルイミドを水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下に反応させても得ることが出来る。

#### 製造ルート5 (W=酸素原子)

一般式(I)に含まれる化合物(H)、(N)、(J)の製造



(工程8) 化合物(H)は上記工程4と同様の手順で化合物(B)から得ることが出来る。

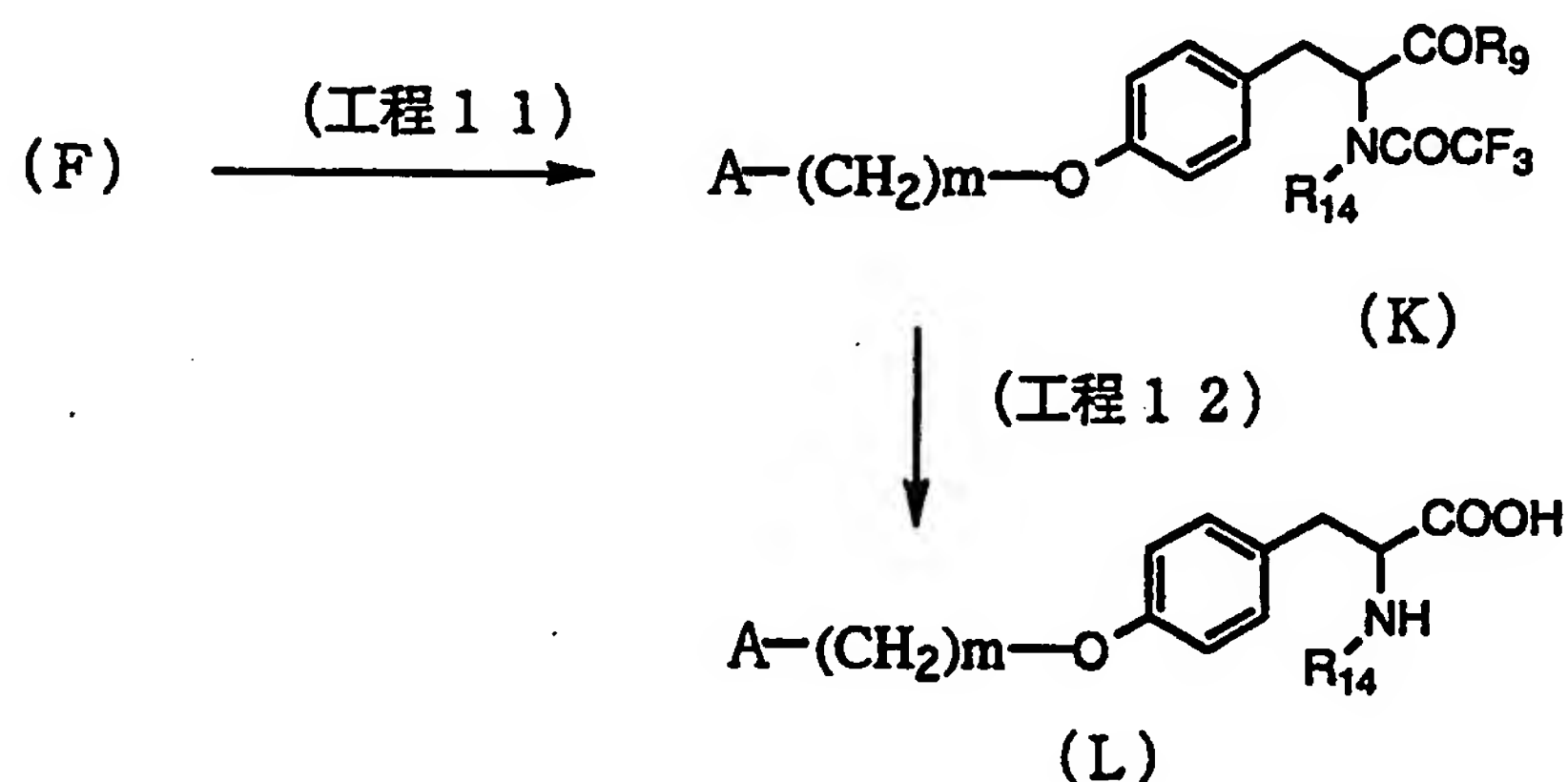
(工程9) 化合物(N)は、化合物(H)の様なカルボン酸をアミド化する通常の方法、即ちN-ヒドロキシコハク酸エステル誘導体に通きR13に対応するアミン成分と反応させる方法、あるいはカルボン酸とクロル炭酸イソブチルのような試剤とN-メチルモルホリンの様な塩基から混合

酸無水物を作り、これと対応するアミンを反応させる方法により得ることができる。その他、一般的なカルボン酸のアミド化の方法が適用できる。

(工程10) 化合物(J)は、上記工程2、とそれに続く化合物(N)の酸処理により得ることが出来る。

#### 製造ルート6 (W=酸素原子)

一般式(I)に含まれる化合物(K)、(L)の製造



(工程11) 化合物(F)において、 $R_{12}$ がトリフルオロアセチル基の場合に、化合物(K) ( $R_{14}$ は低級アルキル基、アラルキル基を表す)は、化合物(F)から上記の工程3と同様の手順で得ることが出来る。

(工程12) 化合物(L)は上記記載の工程4と同様の手順で得ることが出来る。

これらの各工程で得られる化合物は、慣用の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶またはクロマトグラフィー等により、単離精製することが出来る。

### 実施例

以下、実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実施例 1

(s)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

L-tert-ブトキシカルボニル(Boc)チロシンエチルエステル(25.0g)、トリフェニルホスフィン(PPh<sub>3</sub>)(21.2g)、2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エタノール(16.4g)のテトラヒドロフラン(THF)(400ml)溶液に氷冷化アゾジカルボン酸ジイソプロピル(16.3g)のTHF(50ml)溶液を滴下し、室温にて1晩攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに付してn-ヘキサン-酢酸エチルで溶出し、下記性状を有する表記化合物(19.2g)を得る。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 1.23 (3H, t, J=6.9Hz) 1.41 (9H, s) 2.37 (3H, s) 2.90-3.10 (2H, m) 2.97 (2H, t, J=6.6Hz) 4.14 (2H, q, J=6.9Hz) 4.21 (2H, t, J=6.6Hz) 4.46-4.53 (1H, m) 4.95 (1H, d, J=8.2Hz) 6.82 (2H, d, J=8.6Hz) 7.02 (2H, d, J=8.6Hz) 7.38-7.46 (3H, m) 7.95-7.99 (2H, m)

EI-MS m/z ; 494 (M<sup>+</sup>)

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 3336, 1715, 1641, 1612, 1554

#### 実施例 2

(s)-2-アミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4



ーオキサゾリル) エトキシ] フェニル] プロピオン酸エチルエステル・塩  
酸塩の製造

実施例1の化合物 (19.1g) のジオキサン (200ml) 溶液に4N-  
HCl-ジオキサン溶液 (50ml) を加え、室温で16時間静置する。さ  
らに4N-HCl-ジオキサン溶液 (40ml) を追加し、室温で7時間静  
置後、ジイソプロピルエーテル (200ml) を加える。析出結晶を濾取し、  
乾燥し、下記性状を有する表記化合物 (16.64g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.18 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.5  
1 (3H, s) 3.23-3.45 (4H, m) 4.13 (2H, q,  $J=$   
7.3 Hz) 4.26 (1H, br.) 4.36 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ) 6.  
81 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.18 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.  
54-7.67 (3H, m) 8.37-8.41 (2H, m) 8.71 (3H,  
br. s)

FAB-MS  $m/z$ ; 395 ( $M^++1$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3480, 1740, 1676, 1610

### 実施例3

(s) - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリ  
ル) エトキシ] フェニル} - 2 - [メチル - (2, 2, 2 - トリフルオロ  
アセチル) アミノ] プロピオン酸エチルエステルの製造

(s) - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾ  
リル) エトキシ] フェニル} - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル  
アミノ) プロピオン酸エチルエステル (後述する実施例35の化合物の (s  
) 体) (4.84g) のDMF (40ml) 溶液に氷冷下に60%水素化ナト  
リウム (0.434g) とヨウ化メチル (4.202g) を順次加える。室温  
下に15時間攪拌した後、反応液を水 (200ml) にあけ、酢酸エチル (2

00ml) で抽出する。常法通り処理し、シリカゲルカラムで精製して、下記性状を有する表記化合物 (4.59g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.26 (3H, t,  $J=5.0\text{ Hz}$ ) 2.36 (3H, s) 2.93–3.08 (6H, m) 3.35 (1H, dd,  $J=14.5\text{ \& }5.3\text{ Hz}$ ) 4.15–4.28 (4H, m) 4.70 (0.15H, dd,  $J=8.9\text{ \& }6.3\text{ Hz}$ ) 4.96 (0.85H, dd,  $J=10.9\text{ \& }5.3\text{ Hz}$ ) 6.83 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.07 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.38–7.46 (3H, m) 7.95–7.99 (2H, m)

EI-MS  $m/z$  : 504 ( $\text{M}^+$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3020, 1740, 1695, 1643, 1612, 1585, 1554, 1514

#### 実施例 4

(s) - 2-メチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸の製造

実施例 3 の生成化合物 (4.56g) のエタノール (50ml) 溶液に 1M 一水酸化ナトリウム溶液 (18ml) を加え  $60^\circ\text{C}$  で 1 晩加熱攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に蒸留水を加えた後、3% 塩酸で中和する。生じた沈殿物を濾取し十分に水洗後、乾燥して、下記性状を有する表記化合物 (2.95g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ , ppm) 1.87 (3H, s) 2.22 (3H, s) 2.63–2.78 (4H, m) 3.16 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.95 (2H, br.) 6.64 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 6.73–7.48 (5H, m) 7.61 (2H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ )

FAB-MS  $m/z$  : 381 ( $\text{M}^++1$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3442, 1612, 1589, 1556

#### 実施例5

(s)-2-エチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の生成化合物(0.87g)のエタノール(10ml)溶液にヨウ化エチル(0.347g)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.783g)を加え60℃で2晩攪拌する。エタノールを留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後に溶媒を留去して油状粗生成物を得る。これをシリカゲルカラムで精製して、下記性状を有する表記化合物(0.50g)と、実施例6の2-ジ置換化合物(0.07g)を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.06 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ) 1.15 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.44-2.69 (2H, m) 2.88 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ) 2.97 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ) 3.46 (1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) 4.10 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ) 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) 6.81 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) 7.07 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) 7.39-7.45 (3H, m) 7.96-7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ : 523 ( $M^++1$ )

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3062, 2871, 1732, 1641, 1612, 1554, 1512

#### 実施例6

(s)-2-ジエチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例5に記載した反応で、下記性状を有する上記化合物を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.01 (6H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.15 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.36 (3H, s) 2.45–2.58 (2H, m) 2.71–2.84 (3H, m) 2.94–3.03 (3H, m) 3.54 (1H, dd,  $J=6.3\text{ \& }8.9\text{ Hz}$ ) 4.03 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.79 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.09 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.26–7.46 (3H, m) 7.96–7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 451 ( $M^++1$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3030, 1728, 1641, 1612, 1554, 1512

#### 実施例7

(s)-2-エチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルエトキシ)フェニル]}プロピオン酸の製造

実施例5の生成化合物 (0.475g) のエタノール (5ml) 溶液に1M-水酸化ナトリウム溶液 (4ml) を加え60℃で1晩加熱攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に蒸留水を加えた後、3%塩酸で中和する。生じた沈殿物を濾取し十分に水洗後、乾燥して、下記性状を有する表記化合物 (0.300g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ , ppm) 0.93 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.91 (3H, s) 2.29–2.52 (2H, m) 2.64–2.74 (4H, m) 3.19 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 4.01 (2H, br.) 6.67 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.01 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.13–7.15 (3H, m) 7.57–7.59 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 395 ( $M^++1$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 1612, 1585, 1514

#### 実施例8

(s) - 2 - ジエチルアミノ - 3 - { 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル ) エトキシ ] フェニル } プロピオン酸の製造

実施例6の化合物 (0.6g) から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物 (0.47g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm) 1.25 (6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ) 2.38 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) 2.94 - 3.12 (5H, m) 3.88 (1H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ) 4.22 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ) 6.88 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ) 7.27 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ) 7.43 - 7.49 (3H, m) 7.93 - 7.97 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 423 ( $\text{M}^++1$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3570, 1614, 1552, 1514

#### 実施例9

(s) - 2 - イソプロピルアミノ - 3 - { 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル ) エトキシ ] フェニル } プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の化合物 (1.077g) とヨウ化イソプロピルとから実施例5と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物 (0.51g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0.97 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ) 1.02 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ) 1.13 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.64 - 2.79 (1H, m) 2.81 - 2.93 (2H, m) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) 3.53 (1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) 4.06 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ) 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) 6.81 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) 7.07 (2H, d,  $J=8.6$

Hz) 7.38–7.46 (3H, m) 7.95–7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 437 ( $M^+ + 1$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 1731, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

#### 実施例10

(s)–2–イソプロピルアミノ–3–{4–[2–(5–メチル–2–フェニル–4–オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸の製造

実施例9の化合物 (0.473g) から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物 (0.333g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ , ppm) 0.83 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ )  
0.90 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ) 1.92 (3H, s) 2.55–2.68 (5H, m) 3.31 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 4.01 (2H, Br.)  
6.67 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) 7.00 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )  
7.13–7.15 (3H, m) 7.62 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 409 ( $M^+ + 1$ )

IR ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3450, 1635, 1612, 1571, 1514

#### 実施例11

(s)–3–{4–[2–(5–メチル–2–フェニル–4–オキサゾリル) エトキシ] フェニル} –2–*n*–プロピルアミノプロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の化合物 (1.077g) とヨウ化*n*–プロピルとから実施例5と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物 (0.644g) と実施例12の化合物 (0.412g) を得る。



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0.86 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.16 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.40–1.50 (2H, m) 2.37 (3H, s) 2.40–2.61 (2H, m) 2.80–2.92 (2H, m) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.44 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.08 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.81 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.07 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.38–7.46 (3H, m) 7.95–7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 437 ( $M^++1$ )

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2939, 1728, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

#### 実施例12

(s) - 2-ジ-n-プロピルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例11に記載した反応で、下記性状を有する上記化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0.82 (6H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.17 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.31–1.50 (4H, m) 2.36 (3H, s) 2.38–2.54 (2H, m) 2.56–2.64 (2H, m) 2.77 (1H, dd,  $J=13.5\&6.3\text{ Hz}$ ) 2.94–3.03 (3H, m) 3.51 (1H, dd,  $J=8.6\&6.3\text{ Hz}$ ) 4.04 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.79 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ) 7.08 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ) 7.38–7.46 (3H, m) 7.9–7.997 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 479 ( $M^++1$ )

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 1728, 1641, 1612, 15

83, 1554, 1512

### 実施例13

(s)-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-n-プロピルアミノプロピオン酸の製造

実施例11の化合物(0.616g)から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.397g)を得る。

$^1\text{H NMR}$  (NaOD/D<sub>2</sub>O, ppm) 0.57 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ )  
1.12-1.22 (2H, m) 1.81 (3H, s) 2.08-2.32 (2H, m) 2.57-2.81 (3H, m) 3.14 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ )  
3.89 (2H, Br.) 6.57 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) 6.94-7.03 (5H, m) 7.56-7.59 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 409 ( $M^++1$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3433, 1636, 1612, 1580, 1514

### 実施例14

(s)-2-ジ-n-プロピルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸の製造

実施例12の化合物(0.382g)から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.330g)を得る。

$^1\text{H NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD, ppm) 0.90 (6H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 1.54-1.80 (4H, m) 2.38 (3H, s) 2.85-3.16 (7H, m) 3.93 (1H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ) 4.23 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ) 6.89 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ) 7.27 (2H, d,  $J=8.9$

Hz) 7.43-7.50 (3H, m) 7.94-7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 451 ( $M^++1$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3539, 1635, 1612, 1554, 1512

#### 実施例15

(s)-2-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の化合物(2.154g)とヨウ化n-ブチルとから実施例5と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(1.384g)と実施例16の化合物(0.556g)を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0.87 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.16 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.23-1.47 (4H, m) 2.37 (3H, s) 2.40-2.61 (2H, m) 2.80-2.92 (2H, m) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.43 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 4.08 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.81 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.07 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.38-7.46 (3H, m) 7.95-7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 451 ( $M^++1$ )

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2958, 1732, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

#### 実施例16

(s)-2-ジ-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例 15 に記載した反応で、下記性状を有する上記化合物を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0.87 (6H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.16 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.18–1.45 (8H, m) 2.36 (3H, s) 2.39–2.49 (2H, m) 2.59–2.69 (2H, m) 2.76 (2H, dd,  $J=12.5\text{ \& }6.3\text{ Hz}$ ) 2.94–3.03 (3H, m) 3.50 (1H, dd,  $J=9.0\text{ \& }6.3\text{ Hz}$ ) 3.97–4.16 (2H, m) 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.79 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.08 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.37–7.46 (3H, m) 7.95–7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 506 ( $M^++1$ )

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1728, 1641, 1612

#### 実施例 17

(s) - 2-n-ブチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸の製造

実施例 15 の化合物 (1.356 g) から実施例 7 と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物 (1.138 g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ , ppm) 0.58 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 0.88–0.99 (2H, m) 1.02–1.16 (2H, m) 1.89 (3H, s) 2.09–2.33 (2H, m) 2.57–2.94 (4H, m) 3.14 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 3.97 (2H, Br.) 6.63 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) 7.00 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) 7.08–7.10 (3H, m) 7.60–7.63 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 423 ( $M^++1$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3489, 1636, 1612, 1585, 1556, 1514

## 実施例 18

(s) - 2 - ジ - n - ブチルアミノ - 3 - { 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル ) エトキシ ] フェニル } プロピオン酸の製造

実施例 16 の化合物 ( 0.541g ) から実施例 7 と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物 ( 0.510g ) を得る。

$^1\text{H}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 0.88 (6H, t, J = 7.6 Hz) 1.18 - 1.38 (4H, m) 1.48 - 1.63 (4H, m) 2.37 (3H, s) 2.59 - 2.70 (2H, m) 2.86 - 2.99 (5H, m) 3.62 (1H, dd, J = 15.6 & 4.6 Hz) 3.88 (1H, dd, J = 8.9 & 4.6 Hz) 4.22 (2H, t, J = 6.6 Hz) 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.39 - 7.47 (3H, m) 7.95 - 7.99 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 479 (M<sup>+</sup>+1)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3458, 1636, 1612, 1554, 1512

## 実施例 19

(s) - 2 - イソブチルアミノ - 3 - { 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル ) エトキシ ] フェニル } プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例 2 の化合物 ( 1.077g ) とヨウ化イソブチルとから実施例 5 と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物 ( 0.316g ) を得る。

$^1\text{H}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 0.85 (3H, d, J = 7.6 Hz) 0.87 (3H, d, J = 8.9 Hz) 1.16 (3H, t, J = 7.3 Hz) 1.59 - 1.71 (1H, m) 2.24 (1H, dd, J = 10.9 & 6.3 Hz)

2.35 (1H, dd,  $J=10.9\&6.3\text{ Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.80-2.91 (2H, m) 2.97 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 3.40 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 4.09 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.22 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 6.81 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.08 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.38-7.46 (3H, m) 7.96-7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$  : 451 ( $M^++1$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3020, 1732, 1639, 1612, 1583, 1554, 1512

#### 実施例20

(s) - 2-イソブチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸の製造

実施例19の化合物 (0.298g) から実施例7と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物 (0.260g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ , ppm) 0.57 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 1.42-1.52 (1H, m) 1.88 (3H, s) 1.98-2.14 (2H, m) 2.62-2.82 (4H, m) 3.11 (1H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ) 3.97 (2H, Br.) 6.63 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) 6.99 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) 7.08-7.10 (3H, m) 7.61 (2H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ )

FAB-MS  $m/z$  : 423 ( $M^++1$ )

IR ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3489, 1636, 1612, 1585, 1556, 1514

#### 実施例21

(s) - 3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル



ル) エトキシ] フェニル} -2-n-ペンチルアミノプロピオン酸エチル  
エステルの製造

実施例2の化合物 (2.154g) とヨウ化n-ペンチルとから実施例5  
と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物 (1.754g) と実施例2  
の化合物 (0.535g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0.86 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 1.1  
5 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.21-1.31 (4H, m) 1.33-  
1.54 (2H, m) 2.36 (3H, s) 2.40-2.60 (2H, m)  
2.80-2.92 (2H, m) 2.96 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.4  
4 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 4.08 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.2  
1 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.81 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) 7.0  
7 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) 7.38-7.46 (3H, m) 7.97-  
7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 465 ( $M^++1$ )

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2954, 1731, 1641, 1612, 15  
83, 1554, 1512

#### 実施例22

(s) -2-ジ-n-ペンチルエチルアミノ-3-{4-[2-(5-メ  
チル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオ  
ン酸エチルエステルの製造

実施例21に記載した反応で、下記性状を有する表記化合物を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0.84-0.94 (6H, m) 1.14-  
1.47 (15H, m) 2.37 (3H, s) 2.31-2.48 (2H, m)  
2.58-2.80 (3H, m) 2.93-3.02 (3H, m) 3.50 (1  
H, dd,  $J=8.6\text{ \& }6.3\text{ Hz}$ ) 3.97-4.15 (2H, m) 4.21

(2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.79 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) 7.09  
(2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) 7.38–7.46 (3H, m) 7.95–7.  
99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 535 ( $M^++1$ )

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2956, 1728, 1641, 1612, 15  
83, 1554, 1512

### 実施例 23

(s) – 3 – {4 – [2 – (5 – メチル – 2 – フェニル – 4 – オキサゾリ  
ル) エトキシ] フェニル} – 2 – n – ペンチルアミノプロピオン酸の製造

実施例 21 の化合物 (1.043g) から実施例 7 と同様の処理で、下記  
性状を有する表記化合物 (0.820g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ , ppm) 0.45 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ )  
0.70–0.81 (4H, m) 0.95–1.15 (2H, m) 1.88 (3  
H, s) 1.92–2.20 (2H, m) 2.50–2.70 (3H, m) 2.  
85–2.95 (1H, m) 3.11 (1H, br.) 3.92 (2H, br.  
) 6.58 (2H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ) 6.98 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )  
7.03–7.06 (3H, m) 7.63 (2H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ )

FAB-MS  $m/z$ ; 437 ( $M^++1$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3535, 1636, 1612, 1583, 1  
514

### 実施例 24

(s) – 2 – ジ – n – ペンチルアミノ – 3 – {4 – [2 – (5 – メチル –  
2 – フェニル – 4 – オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸の  
製造

実施例22の化合物(0.506g)から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.316g)を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0.86 (6H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 1.12–1.35 (8H, m) 1.48–1.65 (4H, m) 2.38 (3H, s) 2.55–2.70 (2H, m) 2.80–3.03 (5H, m) 3.61–3.69 (1H, m) 3.88 (1H, dd,  $J=9.6\text{ \& }4.6\text{ Hz}$ ) 4.22 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.85 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.18 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.39–7.47 (3H, m) 7.94–7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ : 507 ( $M^++1$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3400, 1637, 1612, 1554, 1512

#### 実施例25

(s)–2–ベンジルアミノ–3–{4–[2–(5–メチル–2–フェニル–4–オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の化合物(1.077g)と臭化ベンジルとから実施例5と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.428g)と実施例26の化合物(0.688g)を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.18 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.89 (2H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.47 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 3.62 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ) 3.81 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ) 4.10 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.22 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.81 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.06 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.18–7.3

7 (5H, m) 7.39–7.46 (3H, m) 7.96–7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$  ; 485 ( $M^+ + 1$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2954, 1730, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

#### 実施例 26

(s) – 2 – ジベンジルアミノ – 3 – {4 – [2 – (5 – メチル – 2 – フェニル – 4 – オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例 25 に記載した反応で、下記性状を有する表記化合物を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.29 (3H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ) 2.38 (3H, s) 2.86–3.08 (4H, m) 3.52–3.61 (3H, m) 3.95 (2H, d,  $J = 13.9 \text{ Hz}$ ) 4.08–4.29 (4H, m) 6.76 (2H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ) 6.91 (2H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ) 7.15–7.30 (10H, m) 7.36–7.64 (3H, m) 7.94–8.02 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$  ; 575 ( $M^+ + 1$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2954, 1726, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

#### 実施例 27

(s) – 2 – ベンジルアミノ – 3 – {4 – [2 – (5 – メチル – 2 – フェニル – 4 – オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸の製造

実施例 25 の化合物 (0.416g) から実施例 7 と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物 (0.294g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$ , ppm) 1.75 (3H, s) 2.40–2.

6.3 (3H, m) 2.80-2.95 (1H, m) 3.02-3.22 (2H, m) 3.36-3.39 (1H, m) 3.82 (2H, m) 6.45-6.73 (2H, m) 6.70-7.00 (10H, m) 7.50-7.63 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$  : 457 ( $M^+ + 1$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3535, 1616, 1554, 1514

#### 実施例28

(s) - 2-ジベンジルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸の製造

実施例26の化合物 (0.650g) から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物 (0.534g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 2.39 (3H, s) 2.93-3.03 (3H, m) 3.25 (1H, dd,  $J=14.2 \& 5.9 \text{ Hz}$ ) 3.66-3.73 (5H, m) 4.24 (2H, t,  $J=6.6 \text{ Hz}$ ) 6.83 (2H, d,  $J=8.6 \text{ Hz}$ ) 7.05 (2H, d,  $J=8.6 \text{ Hz}$ ) 7.16-7.34 (10H, m) 7.34-7.46 (3H, m) 7.96-8.00 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$  : 547 ( $M^+ + 1$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3433, 1641, 1612, 1554, 1514

#### 実施例29

(s) - 2-ジメチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の化合物 (0.861g) をTHF (20ml) に溶かし、ホルマリン (10ml)、トリエチルアミン (0.404g), 10%パラジウム炭

素 (0.5 g) を加え、約 3 kg/cm<sup>2</sup> の水素気流下で接触還元を行う。常法通り処理し、シリカゲルカラムで精製して、下記性状を有する表記化合物 (0.344 g) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 1.15 (3H, t, J = 7.3 Hz) 2.37 (3H, s) 2.38 (6H, s) 2.85 (1H, dd, J = 13.5 & 5.9 Hz) 2.94–3.02 (3H, m) 3.34 (1H, dd, J = 9.6 & 5.6 Hz) 4.06 (2H, q, J = 7.3 Hz) 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz) 6.80 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.39–7.44 (3H, m) 7.96–7.99 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 423 (M<sup>+</sup>+1)

IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>) 2935, 1726, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

### 実施例 30

(s) - 2 - ジメチルアミノ - 3 - { 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル ) エトキシ ] フェニル } プロピオン酸の製造

実施例 29 の化合物 (0.290 g) から実施例 7 と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物 (0.214 g) を得る。

<sup>1</sup>H NMR (NaOD/D<sub>2</sub>O, ppm) 1.97 (3H, s) 2.24 (6H, s) 2.59–2.78 (4H, m) 3.04–3.10 (1H, m) 4.06 (2H, br.) 6.71 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.21–7.26 (3H, m) 7.61–7.67 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 395 (M<sup>+</sup>+1)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3006, 1614, 1554, 1512

## 実施例 3 1

(s) - 2 - アミノ - 3 - { 4 - [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル ) エトキシ ] フェニル } プロピオン酸の製造

実施例 2 の化合物 ( 1.73g ) のエタノール ( 30ml ) 溶液に 1M - 水酸化ナトリウム溶液 ( 12ml ) を加え室温で 1 晩攪拌する。反応液を約 10ml まで濃縮し、残渣に 3% 塩酸を加え PH を 4 ~ 5 に調整する。生じる不溶物を濾取し十分に水洗する。減圧下に乾燥し、下記性状を有する表記化合物 ( 1.13g ) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( NaOD -  $\text{D}_2\text{O}$ , ppm ) 1.85 ( 3H, s ) 2.38 - 2.60 ( 3H, m ) 2.75 - 2.85 ( 1H, m ) 3.20 - 3.30 ( 1H, m ) 3.82 - 3.93 ( 2H, m ) 6.55 ( 2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$  ) 6.90 ( 2H, d,  $J = 8.3\text{ Hz}$  ) 7.06 - 7.09 ( 3H, m ) 7.54 - 7.57 ( 2H, m )

FAB-MS  $m/z$  ; 367 ( $\text{M}^+ + 1$ )

IR ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$  ) 3450, 1600, 1554

## 実施例 3 2

2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - { 4 - [ 2 - ( 5 - エチル - 2 - ピリジル ) エトキシ ] フェニル } プロピオン酸エチルエステルの製造

DL - Boc チロシンエチルエステル ( 3.0g ) 、トリフェニルホスフィン ( 2.54g ) 、 2 - ( 5 - エチル - 2 - ピリジン ) エタノール ( 1.46g ) の THF ( 40ml ) 溶液に氷冷化アゾジカルボン酸ジイソプロピル ( 1.96g ) を滴下し、室温にて 1 晩攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに付して n - ヘキサン - 酢酸エチルで溶出して、下記性状を有する表記化合物 ( 1.075g ) 得る。



$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.20–1.28 (6H, m) 1.41 (9H, s) 2.64 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 3.00–3.07 (2H, m) 3.22 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 4.15 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 4.31 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 4.48–4.50 (1H, m) 4.94–4.98 (1H, m) 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.02 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.18 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ) 7.45 (1H, dd,  $J=7.9\text{ \& }2.3\text{ Hz}$ ) 8.39 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ )

EI-MS  $m/z$ : 442 ( $\text{M}^+$ )

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3442, 1717, 1612

### 実施例 33

3- {4- [2- (5-エチル-2-ピリジル) エトキシ] フェニル} -2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例 32 の化合物 (0.59g) にトリフルオロ酢酸 (8ml) を加え室温で2時間静置する。反応液を濃縮し、残渣に塩化メチレン (20ml)、トリエチルアミン (0.43g)、無水トリフルオロ酢酸 (0.335g) を加え2時間室温にて攪拌する。反応液に塩化メチレン (50ml) を加え、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固する。濃縮残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し、濾取して、下記性状を有する表記化合物 (0.44g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.22–1.31 (6H, m) 2.63 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 3.07–3.0 (2H, m) 3.22 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 4.23 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 4.32 (2H, t,

$J = 6.6 \text{ Hz}$ ) 4.76–4.83 (1H, m) 6.75 (1H, d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ) 6.83 (2H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ) 6.96 (2H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ) 7.19 (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ) 7.46 (1H, dd,  $J = 7.9 \text{ \& } 2.3 \text{ Hz}$ ) 8.39 (1H, d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ )

EI-MS  $m/z$  ; 438 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3282, 1745, 1709, 1612

#### 実施例34

2-アセチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物 (0.54g) のジオキサン (10ml) 溶液に4N-HCl-ジオキサン溶液 (5ml) を加え室温で4時間静置する。反応液を濃縮し、残渣に塩化メチレン (15ml)、トリエチルアミン (0.24g)、無水酢酸 (0.13g) を加え14時間室温にて攪拌する。反応液に塩化メチレン (50ml) を加え、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固する。濃縮残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し、結晶を濾取して、下記性状を有する表記化合物 (0.40g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.25 (3H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ) 1.92 (3H, s) 2.38 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ) 3.04–3.07 (2H, m) 4.17 (2H, q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ) 4.22 (2H, t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ) 4.77–4.84 (1H, m) 5.88 (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ) 6.82 (2H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ) 6.99 (2H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ) 7.36–7.47 (3H, m) 7.96–7.99 (2H, m)

EI-MS  $m/z$  ; 436 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3317, 1734, 1645, 1610, 1579, 1531

## 実施例 35

3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} 2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物 (0.99g) にトリフルオロ酢酸 (10ml) を加え室温で2時間静置する。反応液を濃縮し、残渣に塩化メチレン (15ml)、トリエチルアミン (0.44g)、無水トリフルオロ酢酸 (0.504g) を加え2時間室温にて攪拌する。反応液に塩化メチレン (50ml) を加え、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固する。濃縮残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し、濾取して、下記性状を有する表記化合物 (0.63g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.28 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.07-3.20 (2H, m) 4.18-4.26 (4H, m) 4.79 (1H, dd,  $J=12.9\text{ \& }5.3\text{ Hz}$ ) 6.73 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 6.97 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.39-7.45 (3H, m) 7.95-7.99 (2H, m)

EI-MS  $m/z$  ; 490 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3300, 1740, 1703, 1647, 1610, 1550, 1512

## 実施例 36

2-ベンゾイルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.70g)から無水トリフルオロ酢酸の代わりに安息香酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.40g)を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.28 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.12–3.26 (2H, m) 4.17–4.25 (4H, m) 4.98–5.05 (1H, m) 6.57 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.02 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.38–7.53 (6H, m) 7.64–7.74 (2H, m) 7.95–7.99 (2H, m)

EI-MS  $m/z$ ; 498 ( $\text{M}^+$ )

IR ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3286, 1732, 1636, 1612, 1579, 1541, 1514

#### 実施例37

2-(2-クロルアセチルアミノ)-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.62g)から無水トリフルオロ酢酸の代わりにクロル酢酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.48g)を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.25 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.03–3.15 (2H, m) 4.01 (2H, s) 4.18 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.22 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 4.76–4.83 (1H, m) 6.83 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 6.90 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ) 7.02 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.39–7.47 (3H, m) 7.96–7.99

(2H, m)

EI-MS  $m/z$ ; 470 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3387, 1734, 1655, 1616, 1539, 1512

### 実施例38

2-(4-クロロベンゾイル)アミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.81g)から無水トリフルオロ酢酸の代わりに4-クロル安息香酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.76g)を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.28 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.11-3.25 (2H, m) 4.17-4.25 (4H, m) 4.95-5.02 (1H, m) 6.52 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.01 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.36-7.47 (5H, m) 7.63-7.68 (2H, m) 7.94-7.99 (2H, m)

EI-MS  $m/z$ ; 532 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3282, 1728, 1636, 1612, 1544, 1514

### 実施例39

(s)-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-(4-ニトロベンゾイル)アミノプロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.81g)から無水トリフルオロ酢酸の代わりに4

ーニトロ安息香酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.60g)を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.31 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.13–3.29 (2H, m) 4.14–4.28 (4H, m) 4.97–5.04 (1H, m) 6.64 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.01 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.36–7.47 (3H, m) 7.87 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ) 7.93–7.99 (2H, m) 8.25–8.31 (2H, m)

EI-MS  $m/z$  : 543 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3423, 1734, 1641, 1601, 1525

#### 実施例40

(s)–2–(4–フルオロベンゾイル)アミノ–3–{4–[2–(5–メチル–2–フェニル–4–オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.86g)から無水トリフルオロ酢酸の代わりに4–フルオロ安息香酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.48g)を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.28 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.11–3.26 (2H, m) 4.17–4.25 (4H, m) 4.96–5.03 (1H, m) 6.48 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) 7.00–7.12 (4H, m) 7.37–7.46 (3H, m) 7.64–7.76 (2H, m) 7.95–7.99 (2H, m)



EI-MS  $m/z$  : 516 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3334, 1726, 1657, 1601, 1525, 1512

#### 実施例41

(s)-2-ホルミルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.86g)から無水酢酸の代わりにギ酸と無水酢酸の混合酸を用いて、実施例34と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.56g)を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.26 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.02-3.15 (2H, m) 4.14-4.24 (4H, m) 4.86-4.93 (1H, m) 6.00 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.01 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.26-7.47 (3H, m) 7.95-7.99 (2H, m) 8.16 (1H, s)

EI-MS  $m/z$  : 422 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3334, 1726, 1657, 1610, 1581, 1553, 1512

#### 実施例42

(s)-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-プロピオニルアミノプロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.86g)から無水トリフルオロ酢酸の代わりにプロピオン酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有す

る表記化合物 (0.62g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.12 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 1.25 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.19 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.96 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.01–3.12 (2H, m) 4.13–4.24 (4H, m) 4.78–4.85 (1H, m) 5.85 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 6.81 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 6.99 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.26–7.47 (3H, m) 7.96–7.99 (2H, m)

EI-MS  $m/z$  : 450 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3411, 1736, 1643, 1610, 1535

#### 実施例 43

(s)-2-ブタノイルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物 (0.86g) から無水トリフルオロ酢酸の代わりに酪酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物 (0.63g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0.92 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.25 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 1.56–1.70 (2H, m) 2.15 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 2.38 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.03–3.12 (2H, m) 4.16 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 4.22 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 4.79–4.86 (1H, m) 5.85 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ) 6.81 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 6.99 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.39–7.47 (3H, m) 7.95

- 8.00 (2H, m)

EIMS  $m/z$ ; 464 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3330, 1730, 1641, 1610, 1581, 1539, 1512

#### 実施例44

(s) - 2-メタンスルホニルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物 (0.50g) から無水酢酸の代わりにメタンスルホニルクロリドを用いて、実施例34と同様の手順で下記性状を有する表記化合物 (0.19g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.28 (3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ) 2.38 (3H, s) 2.72 (3H, s) 2.94-3.12 (4H, m) 4.17-4.25 (4H, m) 4.29-4.37 (1H, m) 4.77 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ) 6.85 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) 7.08 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) 7.37-7.47 (3H, m) 7.96-8.00 (2H, m)

EIMS  $m/z$ ; 472 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3330, 1730, 1641, 1610, 1581, 1539, 1512

#### 実施例45

(s) - 2-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物 (0.43g) から無水酢酸の代わりにトリフルオロメ

タンスルホニルクロリドを用いて、実施例34と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.11g)を得る。

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , ppm) 1.01 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.34 (3H, s) 2.79–3.14 (6H, m) 4.17 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 4.39–4.48 (1H, m) 6.83 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.17 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.47–7.53 (3H, m) 7.89–7.93 (2H, m) 8.14–8.18 (1H, m) 9.55 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

EI-MS  $m/z$ : 526 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3302, 1705, 1650, 1616, 1554, 1515

#### 実施例46

(s)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2-イソインドリル)-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の化合物(0.303g)のエタノール(10ml)溶液にトリエチルアミン(0.142g)とエトキシカルボニルフルイミド(0.154g)を加え、加熱還流する。原料が消失したのを確認後、反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出する。常法通り処理し、シリカゲルカラムで精製して、下記性状を有する表記化合物(0.163g)を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.25 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 2.31 (3H, s) 2.90 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.41–3.56 (2H, m) 4.13 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 4.24 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 5.08 (1H, dd,  $J=7.2\text{ \& } 5.9\text{ Hz}$ ) 6.70 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.04 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.36–7.45 (3

H, m) 7.60–7.80 (4H, m) 7.93–7.97 (2H, m)

EI-MS  $m/z$ ; 524 ( $M^+$ )

IR ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3020, 1780, 1740, 1716, 1515

[実施例 47 乃至 52 の共通原料の製造例]

(s) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル} - プロピオン酸エチルエステル (実施例 1 で得られる化合物) (1.482g) をエタノール (20ml) に溶解し、1M 水酸化ナトリウム溶液 (4.8ml) を加え、室温で 3 時間攪拌する。常法通り処理し、カルボン酸 (1.27g) を得る。

(Ms. 466 ( $M^+$ ), IR (KBr)  $1716\text{ cm}^{-1}$  (b r.))

上記のカルボン酸 (1.22g) の THF (20ml) 溶液に N - ハイドロキシコハク酸イミド (0.301g)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.539g) を加え、室温で 21 時間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を濃縮後、生じる結晶をジイソプロピルエーテルを加えて濾取し、目的とする活性エステル (1.30g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.41 (9H, s) 2.37 (3H, s) 2.85 (4H, b r.) 2.97 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 3.11–3.26 (2H, m) 4.22 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 4.86 (1H, b r.) 6.85 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.18 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.36–7.44 (3H, m) 7.96–7.99 (2H, m)

EI-MS  $m/z$ ; 563 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3361, 1738, 1690, 1514

## 実施例 47

(s) -2-トリフルオロアセチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオンアミドの製造

活性エステル (0.650g) のジオキサン (20ml) 溶液に28%アンモニア水 (0.3g) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液を濃縮後、残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分取し、水洗、乾燥後、減圧下に濃縮乾固する。結晶性残渣にジイソプロピルエーテルを加え濾取し、乾燥してアミド体 (0.511g) を得る。

アミド体 (0.472g) にトリフルオロ酢酸 (3ml) を加え室温で3時間静置する。反応液を減圧下に濃縮乾固した後、塩化メチレン (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.225g)、無水トリフルオロ酢酸 (0.255g) を加え室温で24時間攪拌する。常法通り処理し、結晶として、下記性状を有する表記化合物 (0.322g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ppm) 2.49 (3H, s) 2.94-3.21 (4H, m) 4.32 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 4.54-4.63 (1H, m) 6.99 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.33 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.60-7.69 (3H, m) 7.83 (1H, s) 8.05-8.08 (2H, m) 9.66 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )

EI-MS  $m/z$ ; 461 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3471, 3290, 1703, 1668, 1616, 1552, 1514

## 実施例 48

(s) -2, 2, 2-トリフルオロ-N- [2- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -1- (ピ

ロリジン-1-カルボニル)-エチル] アセタミドの製造

活性エステル (0.634g) から実施例 47 と同様にして、下記性状を有する表記化合物 (0.33g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.55–1.80 (4H, m) 2.37 (3H, s) 2.59–2.67 (1H, m) 2.92–3.04 (4H, m) 3.28–3.53 (3H, m) 4.22 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 4.77–4.85 (1H, m) 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.07 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.32 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) 7.37–7.47 (3H, m) 7.95–7.99 (2H, m)

EI-MS  $m/z$  : 515 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) . 3290, 1705, 1670, 1616, 1514

#### 実施例 49

(s)-N-エチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル}-2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオンアミドの製造

活性エステル (0.845g) から実施例 47 と同様にして、下記性状を有する表記化合物 (0.516g) を得る。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 1.01 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.34 (3H, s) 2.79–3.14 (6H, m) 4.17 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 4.39–4.48 (1H, m) 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.17 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.47–7.53 (3H, m) 7.89–7.93 (2H, m) 8.14–8.18 (1H, m) 9.55 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

EI-MS  $m/z$  : 489 ( $\text{M}^+$ )



IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ), 3302, 1705, 1650, 1616,  
1554, 1515

#### 実施例50

(s) -N, N-ジエチル-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオンアミドの製造

活性エステル (0.845g) から実施例47と同様にして、下記性状を有する表記化合物 (0.600g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.03 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ) 1.08 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.84-3.14 (7H, m) 3.51-3.64 (1H, m) 4.21 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) 4.97 (1H, dd,  $J=13.9\&7.9\text{Hz}$ ) 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) 7.07 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) 7.37-7.47 (3H, m) 7.96-8.00 (2H, m)

EI-MS  $m/z$ ; 517 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ), 3020, 1720, 1637, 1512

#### 実施例51

(s) -2, 2, 2-トリフルオロ-N- [2- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -1- (モルホリン-4-カルボニル) エチル] アセタミドの製造

活性エステル (0.845g) から実施例47と同様にして、下記性状を有する表記化合物 (0.569g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 2.38 (3H, s) 2.86-3.71 (12H, m) 4.22 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) 4.98-5.06 (1H, m) 6.85 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) 7.05 (2H, d,  $J=8.6$

Hz) 7.35-7.47 (3H, m) 7.96-8.00 (2H, m)

EI-MS  $m/z$ ; 531 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3463, 3310, 1720, 1632, 1554, 1514

### 実施例52

(s) - [3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル} - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル アミノ) プロピオニルアミノ] 酢酸エチルエステルの製造

活性エステル (0.845g) から実施例47と同様にして、下記性状を有する表記化合物 (0.643g) を得る。

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ , ppm) 1.26 (3H, t,  $J=7.3$  Hz) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J=6.6$  Hz) 3.00-3.15 (2H, m) 3.86-4.03 (2H, m) 4.15-4.24 (4H, m) 4.57-4.65 (1H, m) 5.97 (1H, br. s) 6.85 (2H, d,  $J=8.6$  Hz) 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz) 7.21 (1H, d,  $J=7.3$  Hz) 7.40-7.47 (3H, m) 7.96-7.99 (2H, m)

EI-MS  $m/z$ ; 547 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $cm^{-1}$ ) 3300, 1736, 1707, 1659, 1612, 1552, 1514

### 実施例53

(s) - 2 - エチルアミノ - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例5の生成化合物 (0.27g) のエーテル (5ml) 溶液に4N-H

C1-ジオキサン溶液 (0.3 ml) を加え室温で18時間攪拌する。生じる結晶を濾取し、エーテルで洗浄後乾燥し、下記性状を有する表記塩酸塩 (0.2 g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.15 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 1.50 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.37 (3H, s) 2.96 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.10 (br. s) 3.35–3.68 (2H, m) 3.96 (1H, br. s) 4.11–4.23 (4H, m) 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.16 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.41–7.47 (3H, m) 7.96–7.99 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$  ; 423 ( $\text{M}^++1-\text{HCl}$ )

#### 実施例54

(s)-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリ  
ル)エトキシ]フェニル}-2-n-プロピルアミノプロピオン酸エチル  
エステル 塩酸塩

実施例11の生成化合物 (0.3 g) から実施例53と同様に処理して、  
下記性状を有する表記塩酸塩 (0.24 g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 0.96 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.17 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.85–2.07 (2H, m) 2.42 (3H, s) 3.08 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 3.32–3.60 (2H, m) 3.98 (1H, br. s) 4.15 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.27 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.81 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.17 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.48–7.50 (3H, m) 8.11–8.15 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$  ; 437 ( $\text{M}^++1-\text{HCl}$ )

#### 実施例55

(s) - 2-イソプロピルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例9の生成化合物 (0.10g) から実施例53と同様に処理して、下記性状を有する表記塩酸塩 (0.09g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.16 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 1.48 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 1.55 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 2.39 (3H, s) 3.01 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ) 3.30-3.75 (3H, m) 4.03 (1H, m) 4.16 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.28 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ) 6.82 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ) 7.18 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ) 7.44-7.46 (3H, m) 8.03-8.07 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 437 ( $\text{M}^++1-\text{HCl}$ )

#### 実施例56

(s) - 2-イソブチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例19の生成化合物 (0.45g) から実施例53と同様の処理で、下記性状を有する表記塩酸塩 (0.36g) を得る。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 1.02-1.06 (6H, m) 1.20 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 2.25-2.70 (2H, m) 2.39 (3H, s) 3.03 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ) 3.40-3.62 (2H, m) 4.03 (1H, br. s) 4.18 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) 4.27 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ) 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.20 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ) 7.43-7.47 (3H, m) 8.06-8.11

(2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 451 ( $M^+ + 1 - HCl$ )

#### 実施例 5.7

(s) - 2-ベンジルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例 25 の生成化合物 (0.32g) から実施例 53 と同様に処理して、下記性状を有する表記塩酸塩 (0.14g) を得る。

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ , ppm) 1.14 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz) 2.40 (3H, s) 3.05 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz) 3.30-3.52 (2H, m) 3.80 (1H, br. s) 4.00-4.30 (6H, m) 6.77 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz) 7.11 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz) 7.25-7.60 (9H, m) 8.10-8.14 (2H, m)

FAB-MS  $m/z$ ; 485 ( $M^+ + 1 - HCl$ )

#### 実施例 58

(s) - 2-ジエチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例 6 の生成化合物 (1.00g) から実施例 53 と同様に処理して、下記性状を有する表記塩酸塩 (0.57g) を得る。

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ , ppm) 1.08 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz) 1.45-1.60 (6H, m) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz) 3.10-3.90 (7H, m) 4.08 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz) 4.21 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz) 6.83 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz) 7.18 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz) 7.40-7.43 (3H, m)

7.96-7.99 (2H, m)

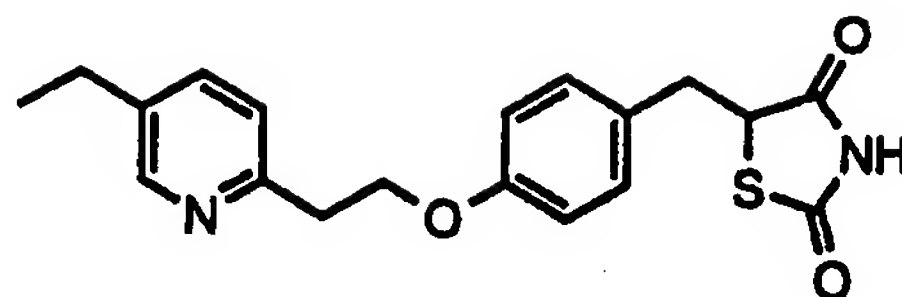
FAB-MS  $m/z$  : 451 ( $M^+ + 1 - HCl$ )

### 本発明化合物の薬理的試験

#### 試験例

実験には、個別ゲージに入れたインスリン非依存型の糖尿病マウス「K-K-Ay/Ta Jcl」（雄性、日本クレア、10週齢、1群=3匹）を用いた。マウスは、試験開始5日前から粉末飼料「CE-2」（日本クレア）で自由摂取により飼育した。試験第1日目の午前9時から午後1時まで絶食とし、その後尾静脈より血液をヘパリン採取（50 $\mu$ L）し、体重を測定した。血液は氷中に維持し、遠心分離（10000回転、5分）後、得られた血漿中のグルコース及びトリグリセライド濃度を各々、グルコースC-IIテストワコー及びトリグリセライドEテストワコー（和光純薬工業株式会社）を用いて測定した。各群の平均血糖値（約400mg/dL）が等しくなるように群分けした後、本発明化合物を粉末飼料「CE-2」に0.020%あるいは0.005%の割合で混ぜた混餌飼料で4日間飼育した。マウスの体重および摂餌量から推定投与量（mg/kg/日）を算出した。試験第5日目に第1日目と同様に血液を採取し、血漿中のグルコース及びトリグリセライド濃度を測定した。尚、本発明化合物を含まない飼料で飼育した群を対照群とし、また陽性対照化合物として式（O）で示されるピオグリタゾン（混餌割合：0.020%）を用いた。各群の血糖及び血中トリグリセライド値の変化率（%）は下式で算出し、その結果は表1に示すとおりであった。

$$\left[ 1 - \frac{\text{各群の第5日目の血糖あるいはトリグリセライド値}}{\text{各群の第1日目の血糖あるいはトリグリセライド値}} \right] \times 100$$



(O)

表 1

化合物群	混餌割合 (%)	推定投与量 (mg/kg/日)	血糖変化率 (%)	血中トリグリセリド変化率 (%)
対照群	—		+ 6	— 6
陽性対照群 (トリスチル)	0.020	38	-47	-71
実施例7	0.020	38	-56	-84
	0.005	10	-45	-67
実施例8	0.020	38	-49	-77
	0.005	10	-36	-46
実施例10	0.020	32	-61	-79
	0.005	9	-52	-84
実施例13	0.020	36	-45	-84
	0.005	9	-43	-75
実施例17	0.020	38	-52	-77
	0.005	9	-32	-50
実施例20	0.020	35	-54	-84
	0.005	10	-41	-80
実施例27	0.020	38	-49	-83
	0.005	10	-52	-80
実施例30	0.020	35	-50	-86
	0.005	10	-37	-72
実施例55	0.020	33	-64	-82
	0.005	9	-54	-85



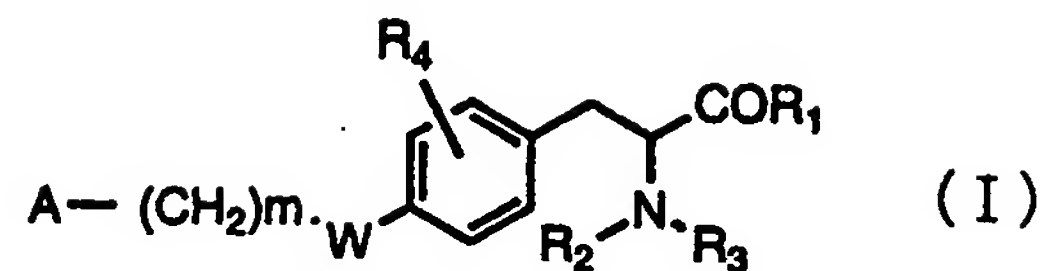
### 急性毒性試験

実験には、「Jcl/ICR」マウス（雄性、日本クレア、6週齢、1群＝5匹）を用いた。これらに表1に示した本発明化合物 250mg/kgを腹腔内投与して1週間観察したが、いずれも生存した。

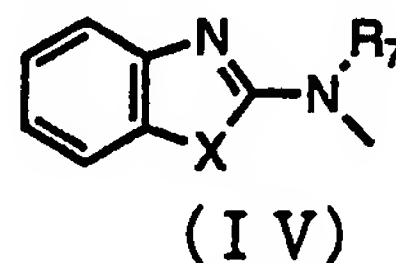
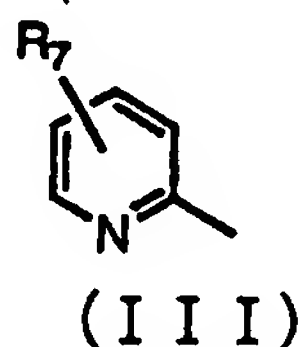
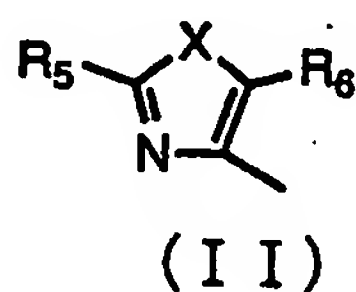
上記試験結果（表1）から明らかな通り、本発明化合物は、陽性対照化合物と比較しても優れた血糖低下作用及び血中トリグリセライド低下作用を示した。尚、本発明化合物は乳酸アシドーシスを引き起こすこともなく、かつ過度の低血糖を引き起こすこともなかった。このことから、本発明化合物は糖尿病の治療に有用であるばかりでなく、糖尿病の各種合併症及び血中脂質低下剤としても有用である。しかもいずれも有効量に比し、毒性の低い、安全性の高い化合物である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



[式中、 $R_1$ は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、アミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を表す。 $R_2$ 、 $R_3$ は互いに独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基またはハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基を表すかまたは、 $R_2$ と $R_3$ とで一つのフタリイミド基、またはスクシニルイミド基を表す。 $R_4$ は表記ベンゼン環の2位または3位に置換した水素、ニトロ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子または水酸基を表す。 $W$ は酸素原子またはカルボニル基を表し、 $m$ は0、1または2を表し、 $A$ は、式 (II)、(III) または (IV)

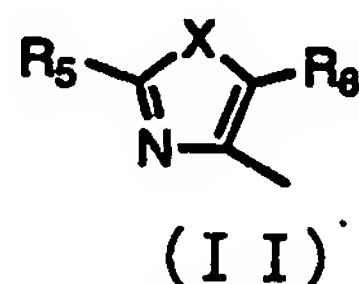


で示されるヘテロ環含有基である。ここでXは酸素、窒素または硫黄原子を表し、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表し、R<sub>7</sub>は水素または低級アルキル基を表す。  
]

で表される新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

2. mが2であり、wが酸素原子である、請求の範囲第1項記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

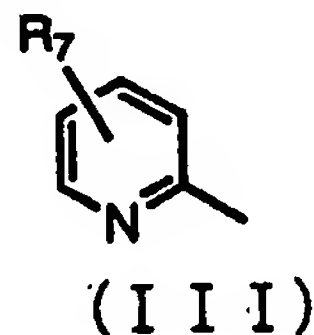
3. Aが式 (II)



[式中、Xは酸素、窒素または硫黄原子を表し、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表す。]

で示される基である、請求の範囲第2項記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

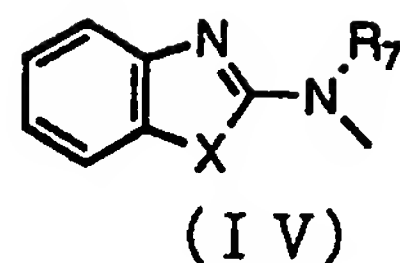
4. Aが式 (III)



[式中、R<sub>7</sub>は水素または低級アルキル基を表す。]

で示される基である、請求の範囲第2項記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体、または医薬的に許容し得る塩。

## 5. Aが式 (IV)



[式中、Xは、酸素、窒素または硫黄原子を表し、R<sub>7</sub>は水素、または低級アルキル基を表す。]

で示される基である、請求の範囲第2項記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

6. Xが酸素原子、R<sub>5</sub>がフェニル基、R<sub>6</sub>がメチル基である、請求の範囲第3項記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

7. R<sub>1</sub>が水酸基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>が各々独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素原子とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基であり、R<sub>4</sub>が水素である、請求の範囲第6項記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

8. R<sub>1</sub>が低級アルコキシ基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>が各々独立して水素、低級アルキル基、またはアリール低級アルキル基であり、R<sub>4</sub>が水素である、請求の範囲第6項記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

9. 2-アミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-メチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-エチルアミノ-3-{4-[2-(5

ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル] フェニル} プロピオン酸;  
3ー{4ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル] フェ  
ニル}ー2ーnープロピルアミノプロピオン酸; 3ー{4ー[2ー(5ー  
メチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル] フェニル}ー2ーイソプロピ  
ルアミノプロピオン酸; 2ーnーブチルアミノー3ー{4ー[2ー(5ー  
メチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2  
ーイソブチルアミノー3ー{4ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4  
ーオキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2ーsecーブチルアミノー3  
ー{4ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル] フェニ  
ル} プロピオン酸; 3ー{4ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4ー  
オキサゾリル] フェニル}ー2ーnーペンチルアミノプロピオン酸; 3ー  
{4ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル] フェニル}  
ー2ーイソペンチルアミノプロピオン酸; 3ー{4ー[2ー(5ーメチル  
ー2ーフェニルー4ーオキサゾリル] フェニル}ー2ーネオペンチルアミ  
ノプロピオン酸; 2ーnーヘキシルアミノー3ー{4ー[2ー(5ーメチ  
ルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2ーn  
ーヘプチルアミノー3ー{4ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4ー  
オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2ーnーオクチルアミノー3ー  
{4ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル] フェニル}  
プロピオン酸; 2ーベンジルアミノー3ー{4ー[2ー(5ーメチルー2  
ーフェニルー4ーオキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2ージメチル  
アミノー3ー{4ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリ  
ル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸; 2ージエチルアミノー3ー{4  
ー[2ー(5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリル] フェニル} プ  
ロピオン酸; 2ージーnープロピルアミノー3ー{4ー[2ー(5ーメチ

ル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2-ジ  
イソプロピルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4  
-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2-ジ-n-ブチルアミノ-  
3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェ  
ニル} プロピオン酸; 2-ジ-イソブチルアミノ-3- {4- [2- (5  
-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸;  
2-ジ-sec-ブチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェ  
ニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2-ジ-n-ペンチ  
ルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾ  
リル] フェニル} -プロピオン酸; 2-ジ-n-ヘキシルアミノ-3- {4  
- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プ  
ロピオン酸; 2-ジ-n-ヘプチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチ  
ル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2-ジ  
-n-オクチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-  
4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2-ジベンジルアミノ-3  
- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニ  
ル} プロピオン酸; 2-アミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェ  
ニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエス  
テル; 2-メチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル  
-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル  
; 2-エチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4  
-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2  
- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} -2-n  
-プロピルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (5-  
メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} -2-イソプロピ

ルアミノプロピオン酸エチルエステル；2-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-イソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-sec-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル；3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]-2-n-ペンチルアミノプロピオン酸エチルエステル；3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]-2-イソペンチルアミノプロピオン酸エチルエステル；3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]-2-ネオペンチルアミノプロピオン酸エチルエステル；2-n-ヘキシルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-n-ヘプチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-n-オクチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-ベンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-ジメチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-ジエチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-ジ-n-プロピルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-ジイソブ



ロピルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-n-ブチル  
 アミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-イソブチルアミノ  
 -3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェ  
 ニル] プロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-sec-ブチルアミノ-3-  
 {4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル]  
 プロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-n-ペンチルアミノ-3-{4-  
 [2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] -ブ  
 ロピオン酸エチルエステル; 2-ジ-n-ヘキシルアミノ-3-{4-[2-  
 (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオ  
 ン酸エチルエステル; 2-ジ-n-ヘプチルアミノ-3-{4-[2-(5-  
 メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸エ  
 チルエステル; 2-ジ-n-オクチルアミノ-3-{4-[2-(5-メ  
 チル-2-フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸エチル  
 エステル; 2-ジベンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-  
 フェニル-4-オキサゾリル) フェニル] プロピオン酸エチルエステル;  
 3-{4-[2-(2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェ  
 ニル] -2-メチルアミノプロピオン酸; 3-{4-[2-(2-ベンゾ  
 オキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル] -2-エチルアミノブ  
 ロピオン酸; 3-{4-[2-(2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)  
 エトキシ] フェニル] -2-n-プロピルアミノプロピオン酸; 3-{4-  
 [2-(2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル]  
 2-イソプロピルアミノプロピオン酸; 3-{4-[2-(2-ベンゾオ  
 キサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル] -2-n-ブチルアミノ

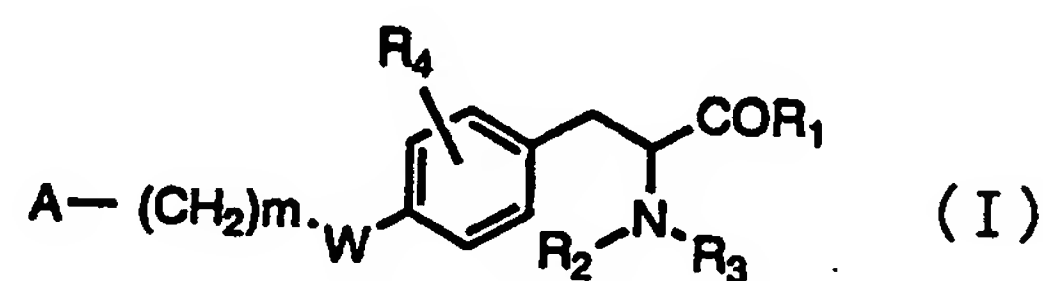
プロピオン酸；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-イソブチルアミノプロピオン酸；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-sec-ブチルアミノプロピオン酸；2-ベンジルアミノ-3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} プロピオン酸；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-ジメチルアミノプロピオン酸；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-ジエチルアミノプロピオン酸；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-メチルアミノプロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-エチルアミノプロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-n-プロピルアミノプロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-イソプロピルアミノプロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-n-ブチルアミノプロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-イソブチルアミノプロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-sec-ブチルアミノプロピオン酸エチルエステル；2-ベンジルアミノ-3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-ジメチルアミノプロピオン酸エチ

ルエステル；3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -2-ジエチルアミノプロピオン酸エチルエステル；2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- {4- [2- (5-エチル-2-ピリジル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (5-エチル-2-ピリジル) エトキシ] フェニル} -2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオン酸エチルエステル；2-アセチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオン酸エチルエステル；2-ベンゾイルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；2- (2-クロルアセチルアミノ) -3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；2- (4-クロロベンゾイル) アミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -2- (4-ニトロベンゾイル) アミノプロピオン酸エチルエステル；2- (4-フルオロベンゾイル) アミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル；2-ホルミルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル}

プロピオン酸エチルエステル；3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -2-プロピオニルアミノ  
プロピオン酸エチルエステル；2-ブタノイルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル}  
プロピオン酸エチルエステル；2-メタンスルホニルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル}  
プロピオン酸エチルエステル；2-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル}  
プロピオン酸エチルエステル；2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドリル) -3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル}  
プロピオン酸エチルエステル；2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル}  
プロピオン酸 2, 5-ジオキソ-1-ピロリジニルエステル；2-トリフルオロアセチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル}  
プロピオンアミド；2, 2, 2-トリフルオロ-N- [2- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -1- (ピロリジン-1-カルボニル) -エチル] アセタミド；N-エチル-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオンアミド；N, N-ジエチル-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} -2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオンアミド；2, 2, 2-トリフルオロ-N- [2- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)

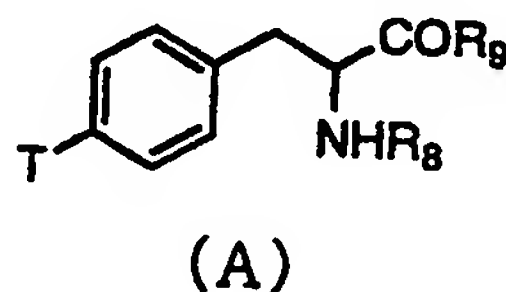
エトキシ] フェニル} - 1 - (モルホリン - 4 - カルボニル) エチル] アセタミド; [3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル} - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチルアミノ) プロピオニルアミノ] 酢酸エチルエステルからなる群から選ばれる、請求の範囲第1項記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

#### 10. 一般式 (I)

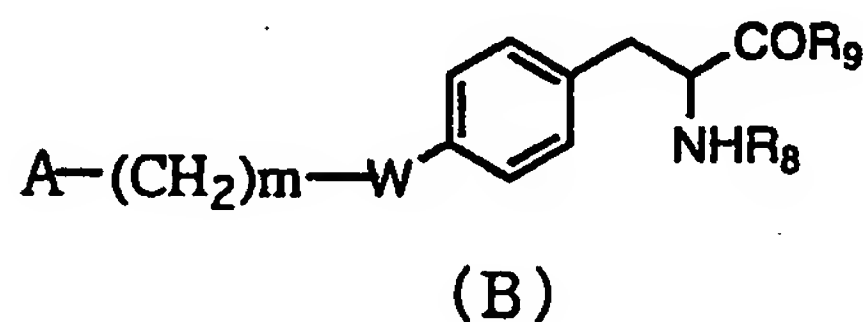


で表される2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩の製法であって、下記ルートのいずれかよりなり、さらに必要に応じて各ルートの生成化合物を常法によりそれらの医薬的に許容し得る塩に変える方法;

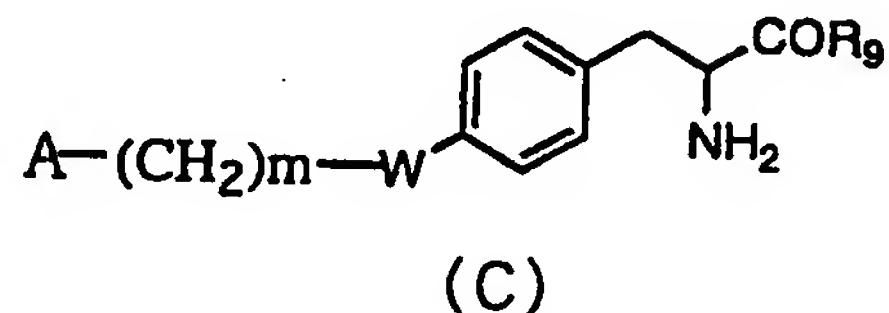
#### (ルート1) 一般式 (A)



で表される2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体を、式A - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Rで示されるA - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>基導入アルキル化試薬、または式A - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COQで示されるA - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO基導入アルカノイル化試薬と反応させて、一般式 (B)

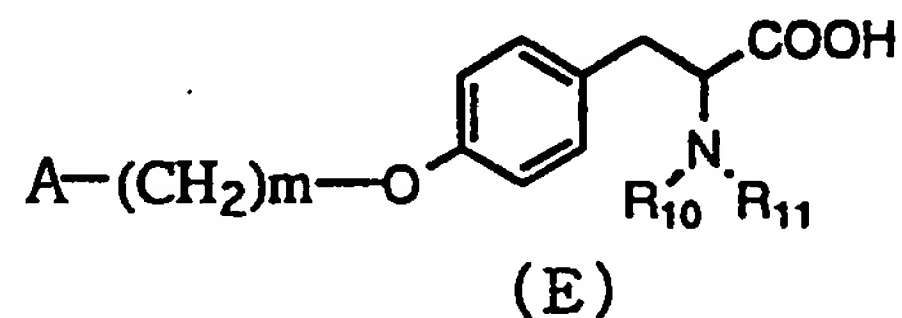


で表される 3-(4-アルコキシフェニル)プロピオン酸誘導体とし、この化合物 (B) を対応する脱保護反応によりアミノ基の保護基  $R_8$  を脱離して、一般式 (C)



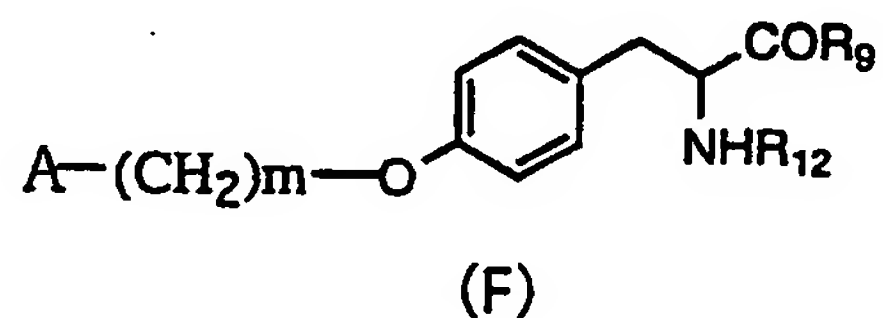
で表される化合物とするか、

(ルート 2) 上記ルート 1 で得られる化合物 (C) において W が酸素原子である場合は、この化合物 (C) をさらに直接加水分解するか、またはいったん基  $R_{10}$  および/または基  $R_{11}$  の反応性誘導体と反応させてアミノ基に  $R_{10}$  および/または  $R_{11}$  を導入した後、加水分解して、一般式 (E)

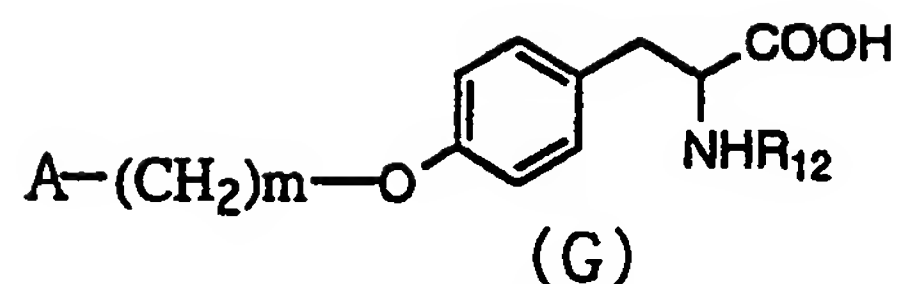


で表される遊離のカルボン酸化合物とするか、

(ルート 3) 上記ルート 1 で得られる化合物 (C) において W が酸素原子である場合は、この化合物 (C) をさらに基  $R_{12}$  に対応する酸の反応性誘導体と反応させてアミノ基に  $R_{12}$  を導入して、一般式 (F)

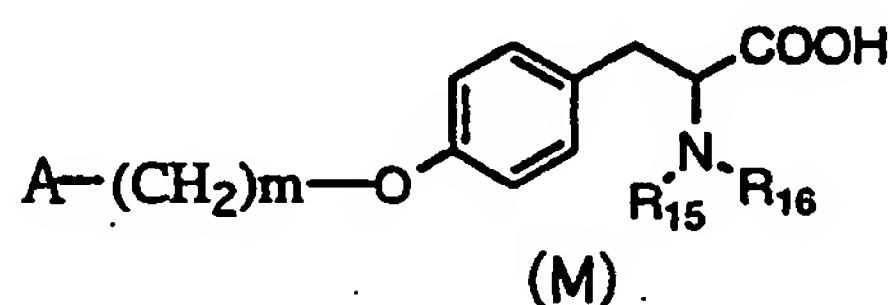


で表される N-置換化合物とし、要すればさらにこの化合物を加水分解して、一般式 (G)



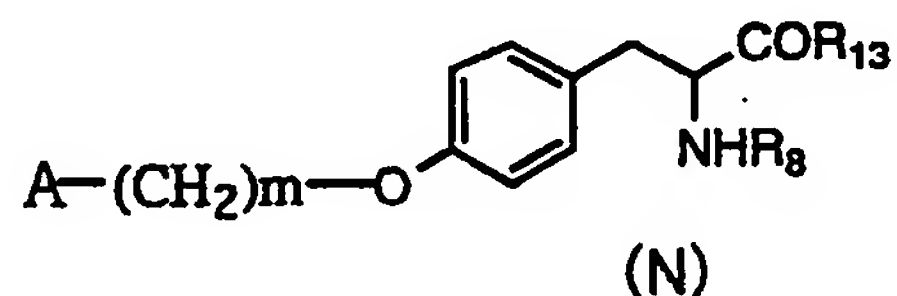
で表される遊離のカルボン酸化合物とするか、

(ルート4) 上記ルート1で得られる化合物(C)においてWが酸素原子である場合は、この化合物(C)をさらにフタル酸またはコハク酸の反応性誘導体と反応させて、一般式(M)

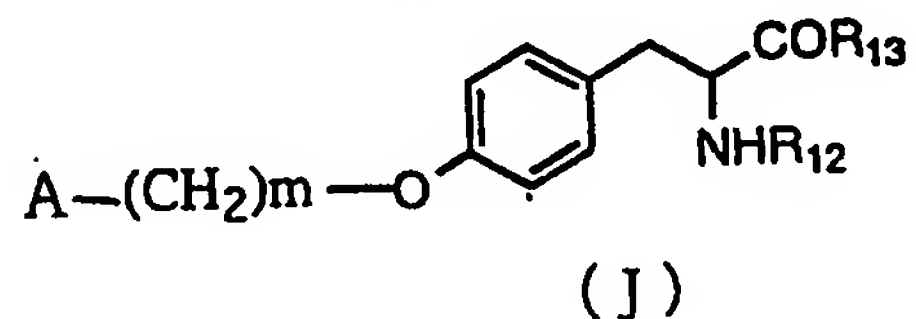


で示されるN-ジ置換化合物とするか、

(ルート5) 上記ルート1の中間化合物(B)においてWが酸素原子である場合は、この化合物(B)を加水分解して対応する遊離カルボン酸とし、これを基R<sub>13</sub>を含むアミン成分と反応させて、一般式(N)



で表されるアミド化合物とし、これを対応する脱保護反応によりアミノ基の保護基R<sub>8</sub>を脱離した後、基R<sub>12</sub>に対応する酸の反応性誘導体と反応させてアミノ基にR<sub>12</sub>を導入して、一般式(J)

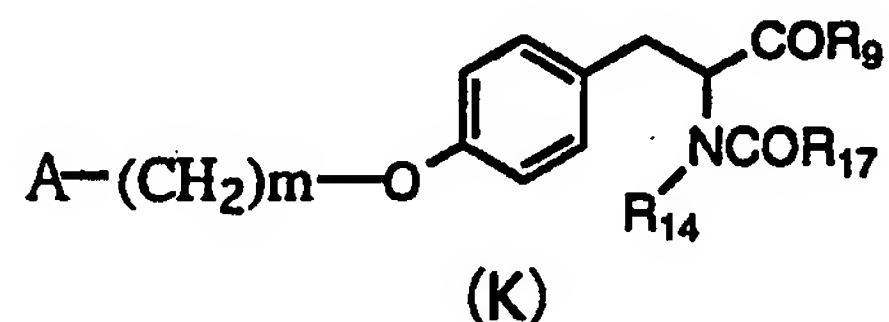


で表されるN-置換アミド化合物とするか、

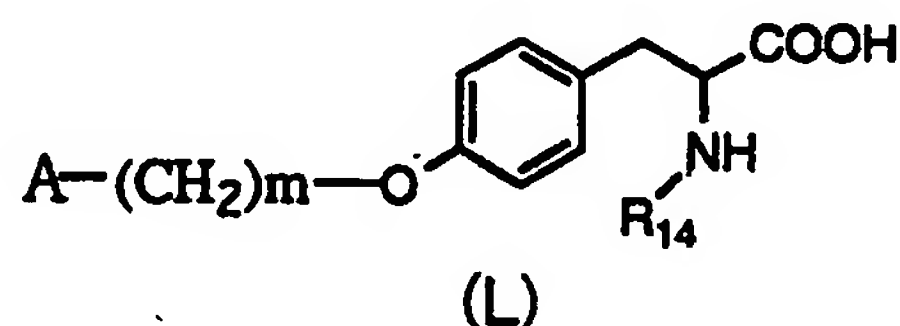
(ルート6) 上記ルート3の中間で得られる化合物(F)において、W



が酸素原子であり、N-置換基 $R_{12}$ がハロゲン化低級アルカノイル基である場合、低級アルキル化剤と反応させて、一般式 (K)



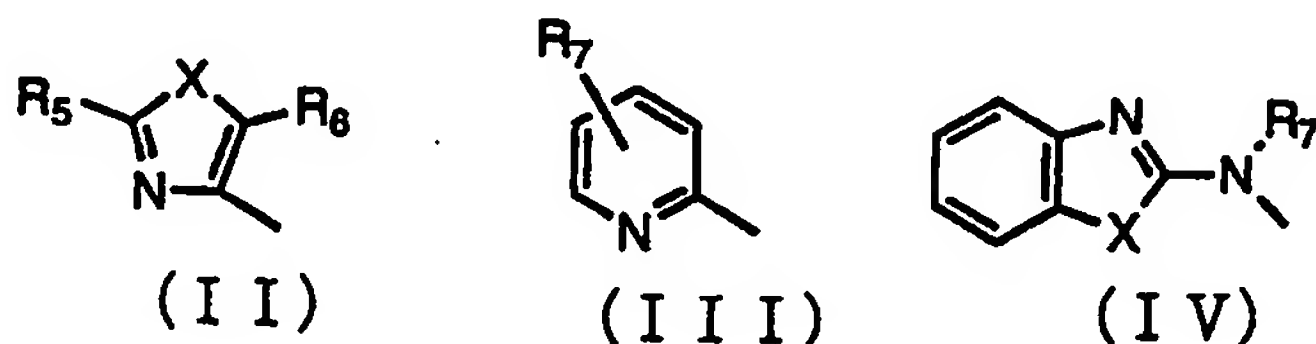
で表されるN-ジ置換化合物とし、次いで加水分解して、一般式 (L)



で表される2-低級アルキルアミノ-プロピオン酸誘導体とする。

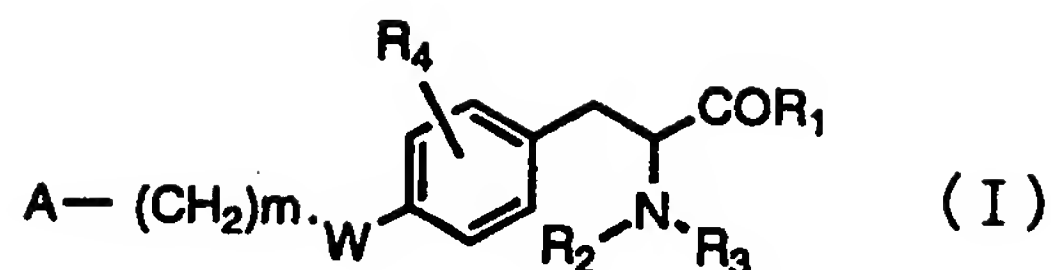
[式中、 $R_1$ は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基またはフェニル低級アルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、またはアミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を表す。 $R_2$ 、 $R_3$ は互いに独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基またはハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基を表すかまたは、 $R_2$ と $R_3$ とで一つのフタリイミド基、スクシニルイミド基を表す。 $R_4$ は表記ベンゼン環の2位または3位に置換した水素、ニトロ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基を表し、

Tは水素原子または水酸基、Wは酸素原子またはカルボニル基を表し、mは0、1または2を表し、Aは、式 (II)、(III) または (IV)

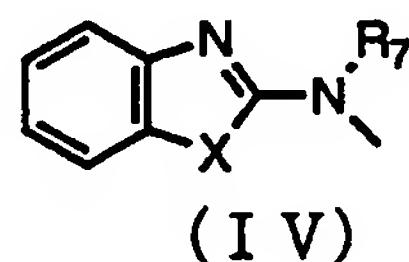
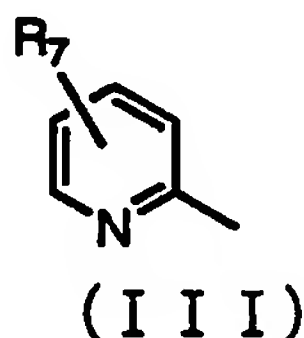
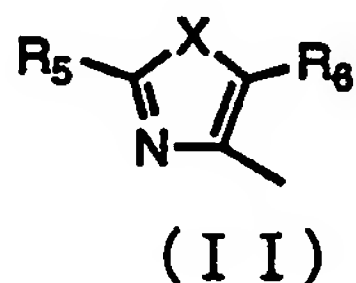


で示されるヘテロ環含有基である。ここでXは酸素、窒素または硫黄原子を表し、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表し、R<sub>7</sub>は水素または低級アルキル基を表す。R<sub>8</sub>は、アミノ基の保護基、R<sub>9</sub>は低級アルコキシ基、Qはカルボキシ基における反応性基であることを表し、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>は双方共またはいずれか一方が低級アルキル基、アリール低級アルキル基、または窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子を炭素とともに環構成要素として含む芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基を表し、他方が水素であり、R<sub>12</sub>は低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基、ハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、ハロゲン化低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基、R<sub>13</sub>はアミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、アミノ酸またはアミノ酸エステルのアミノ基から水素原子1個を除いた残基、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>はフタルイミド基またはスクシニルイミド基を表し、R<sub>17</sub>は、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を表し、Rは水酸基または求核反応時の脱離基を表す。]

#### 11. 一般式 (I)



〔式中、 $R_1$ は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、アミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を表す。 $R_2$ 、 $R_3$ は互いに独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基またはハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基を表すかまたは、 $R_2$ と $R_3$ とで一つのフタルイミド基、またはスクシニルイミド基を表す。 $R_4$ は表記ベンゼン環の2位または3位に置換した水素、ニトロ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基を表す。 $W$ は酸素原子またはカルボニル基を表し、 $m$ は0、1または2を表し、 $A$ は、式(II)、(III)または(IV)



で示されるヘテロ環含有基である。ここで $X$ は酸素、窒素または硫黄原子を表し、 $R_5$ 、 $R_6$ は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チ

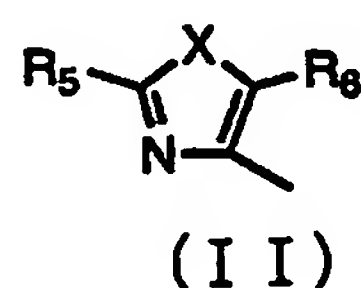
エニル基またはフリル基を表し、 $R_7$ は水素または低級アルキル基を表す。

]

で示される2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩の有効量を含むして成る、医薬組成物。

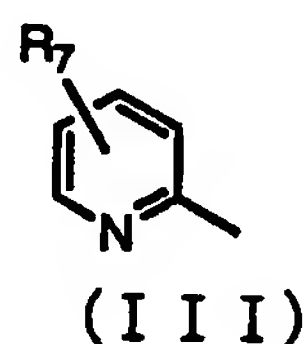
12.  $m$ が2であり、 $W$ が酸素原子である、請求の範囲第11項記載の医薬組成物。

13.  $A$ が式 (II)



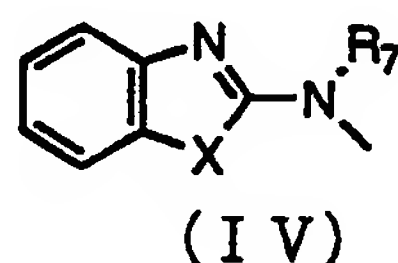
[式中、 $X$ は酸素、窒素または硫黄原子を表し、 $R_5$ 、 $R_6$ は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表す。]  
で示される基である、請求の範囲第11項記載の医薬組成物。

14.  $A$ が式 (III)



[式中、 $R_7$ は水素または低級アルキル基を表す。]  
で示される基である、請求の範囲第11項記載の医薬組成物。

15.  $A$ が式 (IV)



[式中、 $X$ は、酸素、窒素または硫黄原子を表し、 $R_7$ は水素、または低級アルキル基を表す。]

で示される基である、請求の範囲第11項記載の医薬組成物。

16. Xが酸素原子、R<sub>5</sub>がフェニル基、R<sub>6</sub>がメチル基である、請求の範囲第11項記載の医薬組成物。

17. R<sub>1</sub>が水酸基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>が各々独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素原子とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基であり、R<sub>4</sub>が水素である、請求の範囲第11項記載の医薬組成物。

18. R<sub>1</sub>が低級アルコキシ基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>が各々独立して水素、低級アルキル基、アラルキル基であり、R<sub>4</sub>が水素である、請求の範囲第11項記載の医薬組成物。

19. 医薬組成物が、糖尿病および／または高脂血症予防、治療用である、請求の範囲第11項乃至18項記載の組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01380

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D213/55, C07D263/32, C07D263/56, C07D277/22,  
C07D277/82, C07D413/12, C07D417/12, A61K31/42, A61K31/425,  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC A61K31/44

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D213/55, C07D263/32, C07D263/56, C07D277/22,  
C07D277/82, C07D413/12, C07D417/12, A61K31/42, A61K31/425,  
A61K31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
EA	JP, 7-196592, A (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F), August 1, 1995 (01. 08. 95) & EP, 656348, A2 & AU, 9479090, A & EP, 656348, A3	1 - 19
A	EP, 655461, A1 (CIBA GEIGY AG; CIBA GEIGY CORP), May 31, 1995 (31. 05. 95) & US, 5432186, A & JP, 7-196685, A & US, 5506244, A	1 - 19
A	WO, 91/00725, A (ABBOTT LAB), January 24, 1991 (24. 01. 91) & JP, 4-506660, W & EP, 480969, A & WO, 91/00725, A3 & EP, 480969, A4	1 - 19
A	WO, 89/10355 (ABBOTT LAB), November 2, 1989 (02. 11. 89) & EP, 336356, A & JP, 3-503650, W & EP, 442878, A & EP, 442878, A4	1 - 19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 16, 1996 (16. 08. 96)

Date of mailing of the international search report

August 27, 1996 (27. 08. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP96/01380


**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 94/29285, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), December 22, 1994 (22. 12. 94) (Family: none)	1 - 19



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/01380

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ' C07D213/55, C07D263/32, C07D263/56, C07D277/22, C07D277/82, C07D413/12, C07D417/12, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/44		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ' C07D213/55, C07D263/32, C07D263/56, C07D277/22, C07D277/82, C07D413/12, C07D417/12, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/44		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EA	JP 7-196592 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F) 01.8月.95(01.08.95) &EP 656348 A2 &AU 9479090 A &EP 656348 A3	1-19
A	EP 655461 A1 (CIBA GEIGY AG; CIBA GEIGY CORP) 31.05月.1995(31.05.95) &US 5432186 A &JP 7-196685 A &US 5506244 A	1-19
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 16.08.96	国際調査報告の発送日 27.08.96	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 佐野 整博 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9164 

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 91/00725 A (ABBOTT LAB) 24.1月.1991(24.01.91) &JP 4-506660 W &EP 480969 A &WO 91/00725 A3 &EP 480969 A4	1-19
A	WO 89/10355 (ABBOTT LAB) 02.11月.1989(02.11.89) &EP 336356 A &JP 3-503650 W &EP 442878 A &EP 442878 A4	1-19
A	WO 94/29285 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 22.12月.1994(22.12.94) ファミリーなし	1-19